

UNIVERSITÀ DI PISA



Facoltà di Farmacia

Corso di Laurea Specialistica in Farmacia

Tesi di Laurea

Fitovigilanza: monitoraggio delle interazioni tra prodotti naturali e farmaci convenzionali

Candidata:

Serena Parolini

Relatore:

Dott.ssa Lara Testai

Correlatore:

Prof.ssa Maria Cristina Breschi

ANNO ACCADEMICO 2013 - 2014

INDICE

Introduzione	4
Capitolo 1: La fitovigilanza	6
1.1 La segnalazione spontanea e i suoi limiti	13
Capitolo 2: Pianta medicinale e internet	21
Capitolo 3: La variabilità della pianta medicinale e il prodotto utilizzato	25
Capitolo 4: Meccanismi di interazione tra piante medicinali e prodotto utilizzato	29
4.1 Interazioni farmacocinetiche	29
4.1.1 Interazioni della fase di assorbimento	30
4.1.2 Interazione nella fase del metabolismo	35
4.1.3 Interazione nella fase di eliminazione	40
4.2 Interazioni farmacodinamiche	41
Capitolo 5: Interazioni tra anticoagulanti orali e piante medicinali ...	44
5.1 Interazioni tra piante medicinali e warfarin	45
5.2 Possibili meccanismi di interazione tra piante medicinali - warfarin	47
5.2.1 Interferenze farmacocinetiche	47
5.2.2 Interferenze farmacodinamiche	48
5.3 Interazioni tra anticoagulanti e piante medicinali in Italia	50
5.4 Interazioni tra <i>Ginkgo biloba</i> e anticoagulanti/antiaggreganti piastrinici	54
5.4.1 Il <i>Ginkgo biloba</i> e il suo meccanismo d'azione	54
5.4.2 Case report riguardanti casi di sanguinamento dopo assunzione di <i>Ginkgo biloba</i>	56

5.4.3 Meccanismi di interazione tra <i>Ginkgo biloba</i> e warfarin	59
Capitolo 6: Interazioni tra FANS e piante medicinali	61
6.1 Modulazione degli eventi avversi indotti dai FANS	62
6.2 Modulazione della farmacocinetica dei FANS	65
6.3 Modulazione degli effetti terapeutici dei FANS	67
Capitolo 7: Interazione e reazioni avverse da prodotti naturali per la perdita del peso	70
7.1 Segnalazioni di reazioni avverse a integratori alimentari per perdere peso in Italia	73
Conclusioni	78
Bibliografia	79
Sitografia	104
Ringraziamenti.....	107

INTRODUZIONE

Nell'opinione comune, e talvolta anche tra gli operatori di settore, è diffusa la convinzione che, essendo naturali, le piante medicinali e gli alimenti di origine vegetale siano innocui. Inoltre, stress sociali, ambientali e alimentari, stili di vita non corretti e il rischio sempre crescente di incorrere in patologie ad essi collegati (obesità, malattie cardiovascolari, diabete, etc.) hanno spinto molti a prendersi maggiormente cura di sé stessi e ad avvicinarsi al mondo della medicina complementare e alternativa (CAM, *Complementary and Alternative Medicine*), e in particolare alla fitoterapia a scopo salutistico-curativo, ma anche più semplicemente preventivo.

Oltre quindi al cambiamento del concetto di salute stessa, che non si identifica più unicamente con l'“assenza di malattia”, bensì con la ricerca del benessere (come dimostrato dal crescente mercato di integratori alimentari, probiotici o prodotti erboristici), hanno contribuito al diffondersi di questo fenomeno altri fattori quali, ad esempio, lo sviluppo di un mercato sempre più globalizzato. Negli ultimi anni, di fatto, si sta registrando un aumento delle terapie che non prevedono l'obbligo della prescrizione medica, grazie alla facile reperibilità del prodotto fitoterapico che ben si presta ad una forma di automedicazione, bypassando il consiglio del medico curante o del farmacista. I prodotti a base di piante medicinali sono pubblicizzati come sicuri, perché “naturali” e consigliati soprattutto in quelle situazioni nelle quali maggiormente dovrebbero essere usati con cautela, come la gravidanza, l'allattamento, l'età pediatrica e geriatrica, allo scopo di evitare farmaci di sintesi, ritenuti più nocivi. Tale assunto è totalmente errato poiché per la maggior parte di tali prodotti non esiste una valida documentazione scientifica che ne attesti l'efficacia e, soprattutto, la sicurezza d'uso.

Nel corso dell'ultimo decennio, secondo quanto riportato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in Italia il ricorso alle terapie non convenzionali è quasi raddoppiato;

oltre 11 milioni di cittadini nel 2009 (il 18,5% del totale) hanno fatto uso di terapie complementari o alternative a quelle tradizionali (Eurispes, 2010). In realtà solo una piccola minoranza dei soggetti che ricorrono alla fitoterapia la considerano “alternativa” alla farmacoterapia. Generalmente si ricorre all’uso delle piante medicinali per disturbi di lieve entità (spesso in una fase in cui non si è ancora fatto ricorso alle cure farmacologiche tradizionali, riservando a queste ultime il trattamento di patologie più importanti); non mancano, tuttavia, situazioni di associazione di fitoterapici a farmaci convenzionali.

Ciò significa che alle piante medicinali, agli integratori, ai cosiddetti “prodotti naturali” si rivolgono sempre più persone malate, spesso già in terapia con uno o più farmaci. Naturalmente, questo crea rischi di possibili interazioni con i farmaci convenzionali, ovvero risposte inattese con conseguente potenziamento dell’azione del farmaco, effetti tossici, o riduzione dell’effetto del farmaco stesso.

Generalmente c’è poca consapevolezza del rischio di interferenza tra un prodotto naturale (erboristico, fitoterapico, omeopatico) e i farmaci convenzionali; in realtà bisogna tener presente che i preparati fitoterapici sono costituiti spesso da una miscela di sostanze vegetali biologicamente attive, dotate quindi di una specifica attività farmaco-tossicologica e dunque capaci di interagire tra loro e con i farmaci eventualmente assunti.

Tenuto conto di quanto sopra esposto, a fronte di un bacino di utenza dei fitoterapici in simile espansione, si è reso necessario un attento monitoraggio in grado di rilevare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse a piante officinali e derivati. A tal fine, dal 2005, dopo un iniziale studio pilota di 3 anni, è attivo il sistema di fitovigilanza italiano, voluto e attivato dall’ISS in collaborazione con l’Azienda Italiana del Farmaco (AIFA).

CAPITOLO PRIMO

LA FITOVIGILANZA

La molteplice e svariata tipologia dei prodotti a base di piante medicinali ha reso difficile la loro regolamentazione legislativa, portando all'immissione nel nostro commercio e in quello di altri Paesi occidentali di preparati spesso importati dai Paesi extraeuropei e composti da droghe vegetali non usate tradizionalmente, e in gran parte sconosciute (www.epicentro.iss.it). Si tratta di prodotti erboristici di natura molto complessa, contenenti erbe prevalentemente di origine indiana (ayurvedica) o cinese, privi talvolta, di esatta definizione botanica e/o con un elevato titolo di principi attivi, per le quali non è disponibile letteratura scientifica (Menniti-Ippolito et al., 2003). Tali prodotti si vanno ad aggiungere al vasto mercato dei preparati naturali commercializzati ed etichettati nel nostro Paese come “alimenti” o “integratori” e quindi non soggetti ai controlli sia sulla qualità (contaminanti, standardizzazione, ecc.) sia sull'efficacia e sicurezza che si convengono, invece, ai farmaci convenzionali. Il problema viene amplificato dal sempre maggiore ricorso a piante medicinali e associazioni spontanee di più prodotti, anche contenenti ciascuno numerose piante, come rimedi curativi, nonostante la contemporanea assunzione di farmaci di sintesi, o l'arbitraria sostituzione degli uni con le altre. Senza gli adeguati controlli medici e senza una corretta conoscenza della materia, il dilagante fenomeno dell'automedicazione con prodotti a base di erbe, porta a un aumento dei rischi di reazioni avverse (ADRs) e interazioni impreviste e imprevedibili.

Il sempre maggiore numero di persone che fa uso dei prodotti di derivazione naturale e la sempre più diffusa pubblicità (non contrapposta a una corretta comunicazione sui potenziali rischi) pone evidentemente l'esigenza di un attento monitoraggio del loro livello di attività nelle varie fasce di popolazione per

rilevare eventuali effetti inattesi o ADRs.

Per contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti naturali si è reso necessario lo sviluppo di un sistema di fitovigilanza (www.epicentro.iss.it). Con tale termine si definisce una disciplina che, valutando il rischio connesso all'uso dei fitoterapici e monitorando l'incidenza delle ADRs potenzialmente associate al trattamento fitoterapico, aiuta a definire la sicurezza di questi prodotti naturali di origine vegetale (Capasso et al., 2006).

Gli strumenti adoperati per individuare le ADRs da fitoterapici, o quelle che possono manifestarsi in occasione di associazioni non abituali fitoterapico-farmaco convenzionale, sono diversi: segnalazione spontanea (*case report*), studi clinici, monitoraggio intensivo, studi di coorte, studi caso-controllo, banche dati su morbidità/mortalità, monitoraggio degli eventi prescrittivi (PEM, *Prescription-Event Monitoring*), cioè identificazione di eventi clinici conseguenti all'assunzione di fitoterapici di recente commercializzazione. Di questi, la segnalazione spontanea sottoforma di *case report*, cioè una comunicazione volontaria e non sollecitata su un prodotto medicinale presente in commercio, svolge un ruolo preponderante nel rilevare gli effetti indesiderati e tossici ed ha il pregio di estendere l'osservazione sull'intera popolazione che utilizza un dato fitoterapico nelle condizioni più diverse e di non essere vincolata, come nel caso degli studi clinici su volontari sani, a una singola ipotesi formulata *ab initio*. In questo ultimo caso, vengono confrontati generalmente i parametri farmacocinetici dei farmaci convenzionali tra soggetti che ricevono il placebo e soggetti che ricevono la pianta medicinale. Un'interazione farmacologica così documentata, ottenuta in condizioni controllate, possiede un livello di affidabilità certamente maggiore del singolo caso clinico. Questi studi sono particolarmente importanti per quei farmaci che hanno un basso indice terapeutico e perciò è importante che la loro concentrazione plasmatica rimanga in un determinato intervallo terapeutico. A riguardo, uno degli studi clinici più importanti è quello che ha evidenziato la

diminuzione dei livelli plasmatici della digossina in soggetti che assumevano contemporaneamente iperico (*Hypericum perforatum*) (Johns et al., 1999). Tuttavia, gli studi condotti su volontari sani non tengono conto delle alterazioni biologiche in atto nel corso di una malattia o quelle che si verificano in età geriatrica o pediatrica ed in determinate situazioni fisiologiche (gravidanza, allattamento) (Capasso et al., 2006).

La segnalazione spontanea delle ADRs sospette si è avuta per la prima volta nel 1964 nel Regno Unito quando fu chiesto al personale sanitario del paese di compilare una *yellow card* (ovvero una scheda pratica, tuttora in uso) ogni qual volta sospettavano che un farmaco somministrato a dosi normalmente consigliate, per la profilassi o per la terapia di una malattia, causasse un effetto indesiderato. Questa pratica è ben presto diventata un mezzo mediante il quale medici e farmacisti riportavano le loro “impressioni” sui farmaci in commercio, migliorando le informazioni sulla sicurezza dei farmaci e contribuendo alla scoperta di nuove indicazioni terapeutiche. Al giorno d’oggi in diversi paesi, tra cui l’Italia, si adopera un simile sistema per stabilire la sicurezza di un farmaco di sintesi o naturale (Capasso et al., 2006).

In Italia, le ADRs da prodotti di origine naturale non possono essere inserite nell’Rnf (Rete nazionale di farmacovigilanza), gestita dall’AIFA; l’ISS, perciò, nell’ambito del Progetto nazionale sulle terapie non convenzionali, in accordo con l’AIFA stessa e il Ministero della Salute, ha organizzato nel 2002 un sistema *ad hoc* di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette ADRs a questi prodotti (www.epicentro.iss.it). L’esigenza di un sistema parallelo alla Rete nazionale di farmacovigilanza deriva dal fatto che in quest’ultima le sospette ADRs legate a prodotti di origine naturale sono registrate solo quando questi prodotti sono associati a uno o più farmaci (Magro e Moretti, 2014): ciò è possibile dal 2003, anno in cui sono state apportate alcune modifiche evolutive all’Rnf. Una di queste modifiche riguardava proprio l’introduzione, nella scheda di segnalazione di

sospetta reazione avversa ai farmaci, di una nuova sezione destinata a raccogliere informazioni riguardo l'uso concomitante di farmaci con "altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari, ecc". (Firenzuoli et al., 2005). Sebbene l'integrazione della sua scheda, l'Rnf non è totalmente esaustiva per monitorare i prodotti "naturali" ed è stato necessario prevedere un'organizzazione complessiva delle attività con il coinvolgimento delle diverse strutture interessate, prevedendo anche una adeguata attività di informazione e aggiornamento rivolta ai consumatori e agli operatori sanitari (Magro e Moretti, 2014). Nella primavera del 2002, a seguito di un iniziale studio pilota, comincia quindi in Italia l'attività del sistema di fitovigilanza, basato sulla raccolta e la valutazione di ADRs insorte dopo l'assunzione/somministrazione dei prodotti non inclusi nel sistema dell'Rnf e utilizzati nella cosiddetta "medicina naturale":

- vitamine e minerali
- integratori alimentari
- prodotti erboristici
- preparazioni galeniche a base di piante
- prodotti di origine esotica, come ad esempio quelli della medicina tradizionale cinese e ayurvedica
- altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.).

Sono state valutate anche le segnalazioni di ADRs osservate dopo assunzione di prodotti omeopatici, disciplinati dalla normativa dei medicinali (Decreto legislativo 219/2006). Le segnalazioni sono state effettuate da chiunque (medico ospedaliero, medico specialistico, medico generico, infermiere, farmacista, ma anche paziente o cittadino) avesse osservato una reazione avversa da tali prodotti con il metodo della segnalazione spontanea, tramite una scheda molto simile a quella utilizzata per la segnalazione spontanea delle ADRs ai farmaci, messa a punto appositamente per lo studio (Figura 1.1) (Menniti-Ippolito et al., 2005).



Ministero della Salute



Istituto Superiore di Sanità



Agenzia Italiana del Farmaco

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ _____ settimana ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ		7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE?		
		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		12. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA?		
		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ QUALE? _____		
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTA		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		14. ESITO
		<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE		<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO (indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO			15-b PRODUTTORE	
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____				
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare) _____				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA		25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Figura 1.1: scheda di fitosorveglianza istituzionale

Una volta compilata dal reporter, la scheda viene inviata, quanto prima, direttamente all'ISS tramite fax, oppure indirettamente attraverso il Servizio Farmaceutico della ASL (Azienda Sanitaria Locale) o dell'azienda ospedaliera di competenza che provvederà ad inviarla al Centro Nazionale istituito presso il Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute dove verrà inserita in un unico database centralizzato (Capasso et al., 2006). Tenendo conto della particolarità di questi prodotti, per la valutazione dei casi gravi (morte, pericolo di vita, lunga ospedalizzazione) e per l'individuazione dei segnali è stato creato un Comitato scientifico multidisciplinare, composto da esperti in farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia e omeopatia. Un Comitato di coordinamento, composto da esperti di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e aspetti regolatori (ISS, AIFA, Ministero della Salute), svolge un'attività di supporto al Comitato scientifico (Magro e Moretti, 2014).

Eventuali esami tossicologici di prodotti e preparazioni galeniche o “casalinghe” sono predisposti dall'ISS, e affidati ai ricercatori del Dipartimento di Salute Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare o del Dipartimento del Farmaco del medesimo Istituto, a seconda dei problemi da affrontare. Tra le possibili problematiche è prevista anche la ricerca di eventuali contaminanti o di farmaci presenti nei prodotti (Magro e Moretti, 2014).

Il Centro Nazionale invierà a sua volta le segnalazioni ricevute al Centro Internazionale delle ADRs, il WHO *Collaborating Center for International Drug Monitoring* di Uppsala, in Svezia, noto come *Uppsala Monitoring Center* (UMC) che aggiorna il database internazionale delle ADRs.

Nei primi 5 anni di attività del sistema (aprile 2002 - marzo 2007) sono pervenute 233 segnalazioni spontanee di sospette ADRs a prodotti naturali, diventate poi 819 al marzo del 2013 (www.salute.gov); l'età media dei pazienti è stata di 44 anni, e la percentuale di donne sul totale delle segnalazioni è risultata del 67%. Per quanto riguarda la gravità, l'ospedalizzazione è stata riportata nel 35% delle

segnalazioni e nel 6% era segnalato pericolo di vita. Tra i tipi di eventi riportati, così come per i farmaci convenzionali, ai primi posti troviamo eventi dermatologici, neurologici, cardiovascolari e gastrointestinali; da sottolineare che tra questi sono state riportate 21 epatiti di varia gravità, di cui 2 epatiti fulminanti che hanno causato decesso e una che ha comportato un trapianto di fegato. Le reazioni sono state attribuite per il 65% a prodotti a base di erbe (di questi, il 4% erano rimedi ayurvedici e il 3% erano prodotti della medicina tradizionale cinese). Tre prodotti su quattro contenevano più piante (fino a più di sessanta componenti in alcuni). Un dato interessante che emerge dall'esperienza dell'ISS è l'alta incidenza di pazienti (circa un terzo) che stavano assumendo contemporaneamente piante medicinali e farmaci convenzionali (Firenzuoli, 2008). Sono state segnalate anche 27 sospette ADRs a preparazioni omeopatiche: nel caso degli omeopatici, principalmente di origine naturale, il loro utilizzo dovrebbe essere, in teoria, considerato senza rischi, data la loro alta diluizione; quando però si tratta di prodotti complessi (contenenti diversi componenti anche in quantità misurabili) non si possono escludere possibilità di interazioni indesiderate (Menniti-ippolito et al., 2008). Un'alta percentuale di segnalazioni di sospette ADRs (17%) ha riguardato i bambini (età 0-14 anni), le donne in gravidanza e gli anziani (Menniti-Ippolito et al., 2008).

Dai primi dati di segnalazione raccolti nell'ambito di questo progetto si conferma che: a) l'uso non è necessariamente basato su evidenze di efficacia, o limitato a sintomi e condizioni adatte ad automedicazione; b) prodotti a base di erbe appartengono in particolare alla sfera degli alimenti o integratori, quindi privi dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia tipici dei farmaci vegetali, e sono spesso acquistati ed utilizzati senza alcun consiglio di personale sanitario adeguatamente informato; c) l'uso eventuale di terapie a base di erbe andrebbe riportato nell'anamnesi di ogni paziente; d) le piante officinali, comunque utilizzate, possono interagire con i farmaci e con integratori nutrizionali; e) la non

standardizzazione

dei principi attivi delle erbe può comportare variabilità nel contenuto e nella efficacia dei prodotti a base di erbe; f) neonati, bambini e anziani non dovrebbero usare erbe medicinali senza il controllo medico; g) prima di consigliare al paziente un trattamento a base di erbe è necessario che sia fatta una diagnosi accurata e una valutazione approfondita delle possibili opzioni di trattamento. Molto importante è il ritorno dell'informazione al personale sanitario e ai pazienti per aumentare la consapevolezza di tutti i problemi sopra elencati (Menniti-Ippolito et al., 2005).

1.1 LA SEGNALAZIONE SPONTANEA E I SUOI LIMITI

La maggior parte delle informazioni riguardanti le interazioni tra farmaci convenzionali e piante medicinali viene fornita dalla pubblicazione di casi clinici. Tali pubblicazioni però sono spesso incomplete e non permettono di stabilire una relazione certa tra assunzione dell'associazione fitoterapico-farmaco ed effetto indesiderato o tossico (Capasso et al., 2006).

Uno studio condotto presso il Department of Complementary Medicine (Exter, UK) e pubblicato nel 2001 dalla rivista *British Journal of Clinical Pharmacology*, presentava una revisione sistematica sulle interazioni piante medicinali-farmaco pubblicate in letteratura e la loro classificazione in base alla probabilità di interazione; sono stati identificati ed analizzati 108 casi di sospette interazioni tra farmaci e piante medicinali: di questi, il 68,5% è stato classificato come “non valutabile” in quanto i *case report* contenevano informazioni inadeguate per stabilire la probabilità dell'interazione; il 18,5% è stato classificato come “possibile”, poiché attribuibile anche ad altre cause; soltanto il 13% dei *case report* veniva classificato come “ben documentato”, in quanto le pubblicazioni contenevano informazioni che evidenziavano una buona correlazione tra

somministrazione concomitante ed effetto indesiderato (Fugh-Berman e Ernst, 2001).

Tuttavia, il singolo caso clinico “di per sé” non costituisce mai una prova definitiva, anche se ben documentato, perché un evento avverso può verificarsi anche per cause indipendenti dalla somministrazione di più sostanze farmacologicamente attive. La prova schiacciante potrebbe essere la risomministrazione (re-challenge) dei prodotti che hanno causato l’evento avverso, ma questo, per ovvie ragioni etiche, non è consentito. Pertanto, un’interazione tra farmaci e piante medicinali si considera "affidabile" se risultano pubblicati più casi clinici come avviene, ad esempio, nel caso dell’interazione tra iperico e ciclosporina (Moschella e Jaber, 2001; Barone et al., 2001; Ruschitzka et al., 2000).

Nel segnalare le ADRs che si manifestano in seguito all’assunzione di un prodotto fitoterapico, il sanitario deve tener presente che la segnalazione deve essere ponderata e non redatta in modo approssimativo. Inoltre, al segnalatore non viene richiesto di denunciare tutti gli effetti indesiderati che seguono alla somministrazione del fitoterapico, ma unicamente quelli che sospetta siano stati causati dal fitoterapico somministrato. Un fitoterapico può causare una reazione avversa per ragioni diverse (associazione temporale, dose-risposta, meccanismo d’azione, ecc.). Nessuna di queste ragioni può assicurare inequivocabilmente l’esistenza di un reale rapporto di causa (prodotto fitoterapico assunto) ed effetto (reazione avversa), ma più se ne verificano più aumentano le possibilità dell’esistenza di questo rapporto (Capasso et al., 2006).

Purtroppo le segnalazioni, in passato, sono state del tutto deludenti sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, nonostante alcuni provvedimenti presi dal Ministero della Salute e dall’ISS, tra cui la stesura di un elenco di siti consultabili on line nei quali viene dato spazio alle tematiche di farmacovigilanza.

Il riconoscimento di possibili ADRs e potenziali interazioni è complicato dalla

riluttanza del paziente a fornire volontariamente informazioni sull'uso di erbe medicinali, in quanto considerate erroneamente sicure solo perché naturali. Difficilmente, infatti, i pazienti avvertono il loro medico di una terapia complementare, e in modo particolare dell'uso di piante medicinali in aggiunta o in sostituzione alla precedente terapia convenzionale. A tal proposito, è stata condotta un'indagine dal National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM, 2007) del National Institutes of Health (NIH) di Bethesda, per valutare l'entità e capire le ragioni di tale fenomeno; la ricerca ha rilevato come su 1442 pazienti, circa un quinto (22%) dichiara di parlare dell'uso delle terapie non convenzionali con il proprio medico curante; il 77%, invece, afferma di non comunicarne l'utilizzo e le ragioni più comuni per cui non lo fa, sono:

- Il medico non ha chiesto (42%)
- Non pensavo che avessi dovuto informarlo (30%)
- Non c'era abbastanza tempo durante l'orario di visita (19%).

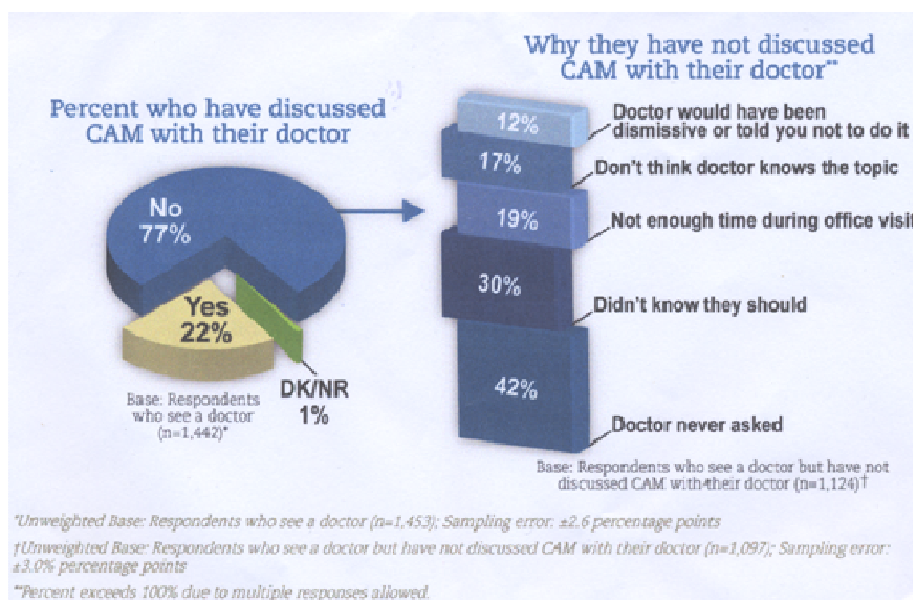


Figura 1.2: La figura illustra le percentuali di pazienti che discutono o meno col proprio medico delle CAM, e le relative motivazioni per cui non ne parlano.

I medici, dal canto loro, tendono spesso a considerare la compilazione della

scheda di segnalazione come un obbligo o un adempimento burocratico, piuttosto che una parte integrante della propria attività professionale. Le cause della mancata segnalazione da parte del medico di ADRs da fitoterapici, tuttavia, possono essere diverse e alquanto eterogenee, come illustrate in tabella 1.1:

FATTORI CHE OSTACOLANO LA SEGNALAZIONE SPONTANEA DA PARTE DEL MEDICO
1. Le ADRs non costituiscono argomento di studio approfondito nel percorso formativo del medico
2. Timore di trovarsi coinvolti in questioni legali
3. Convinzione che il fitoterapico sia sicuro
4. Non si è certi che sia una reazione avversa da fitoterapico
5. Ignoranza su come procedere per segnalare un ADR
6. Non si sa dove reperire la scheda per la segnalazione spontanea
7. Mancanza di esplicita linea guida
8. Ignoranza sugli scopi della segnalazione spontanea
9. Non si ha tempo da dedicare ad una segnalazione spontanea

Tabella 1.1: principali limiti alla segnalazione da parte dei medici

Per quanto riguarda il ruolo dei farmacisti nella segnalazione delle ADRs ai fitoterapici, uno studio canadese ha riportato le considerazioni e le esperienze personali di un gruppo di questi professionisti (n=12) circa l'argomento. Dall'analisi è risultato che, sebbene tutti i partecipanti all'intervista concordassero sulla propria responsabilità professionale di segnalare reazioni a fitoterapici e di educare il pubblico circa l'uso di simili rimedi terapeutici, alcuni di loro hanno espresso la necessità di cedere tale responsabilità ad altri professionisti, ad esempio i medici curanti, ritenendoli più competenti nel riconoscimento di simili eventi. Tuttavia un simile passaggio di responsabilità porta ad un'inevitabile perdita del follow-up della reazione. Alcuni partecipanti, inoltre, hanno ammesso ostacoli alla segnalazione simili a quelli manifestati dai medici, ovvero, la carenza

di conoscenza e competenza sulle piante medicinali, sostenendo di non aver affrontato adeguatamente l'argomento nel loro corso di studio formativo, la mancanza di tempo e la percezione di un sistema di segnalazione troppo complicato (Walji et al., 2011).

È opportuno far presente che non è sempre facile identificare una reazione avversa che non sia stata già sospettata o nota. Il compito è arduo anche perché alcune reazioni avverse mimano comuni disturbi o patologie e pertanto possono essere difficilmente distinguibili. Ci sono poi casi in cui la reazione avversa insorge dopo che il fitoterapico è stato somministrato quotidianamente e per un lungo periodo (in questi casi piuttosto che segnalare la reazione avversa bisogna denunciare l'uso irrazionale del fitoterapico). Un altro aspetto da considerare è il fatto che il sanitario può essere portato a fare, consapevolmente, una scelta sulle reazioni da segnalare; in altri termini può essere portato a segnalare una reazione avversa e trascurare altri sintomi, o perché già noti o perché insospettabili. In questo caso la segnalazione non è completa (anzi è falsa) e quindi non rappresentativa, sia in termini di gravità che di novità, del fitoterapico e del soggetto coinvolto. Una segnalazione del genere porta a sottostimare il rischio che comporta la somministrazione di un determinato fitoterapico: in questi casi è più appropriato parlare di sottosegnalazione (*under-reporting*) che deve essere vista come il principale limite del sistema di segnalazione, poiché rende impossibile ottenere una valutazione di tipo quantitativo della reale incidenza dell'evento avverso (www.farmacovigilanza.org). Certamente degno di nota è il fatto che, anche se la segnalazione di un evento avverso non indica automaticamente la responsabilità della pianta o del prodotto in questione, descrive i fatti, che poi verranno analizzati, studiati ed interpretati in relazione alla conoscenza della letteratura e della presenza di altri fenomeni simili, fino a dare origine a un segno di significatività, il cosiddetto “segnale”, ovvero l'ipotesi che quell'evento possa rappresentare una vera e propria reazione avversa. Del resto, la segnalazione fatta

dall'operatore sanitario è solo un sospetto, non una certezza. Non è necessario che chi segnala sia assolutamente certo che l'evento avverso sia riconducibile al prodotto a base di piante, poiché in fitovigilanza, come in farmacovigilanza, si lavora sull'incertezza di un rischio sulla base delle maggiori conoscenze possibili (www.epicentro.iss.it). Per correlare la reazione avversa al fitoterapico sono necessari successivi studi *ad hoc* (ad esempio studi caso-controllo) che potranno verificare l'ipotesi formulata e fornire informazioni aggiuntive, non ottenibili attraverso i sistemi di segnalazione spontanea, quali l'incidenza e il rischio relativo per l'ADR in questione e, eventualmente, potranno determinare il ritiro, la sospensione, la variazione delle indicazioni terapeutiche o del regime di dispensazione del prodotto in questione (Capasso et al., 2006).

La segnalazione spontanea diventa quindi uno strumento indispensabile e insostituibile. Onde ottenere materiale utile, è quindi opportuno migliorare non solo la quantità delle segnalazioni, ma anche la qualità dei dati forniti, perché se le indicazioni che giungono non sono complete, il giudizio può essere parziale o addirittura errato. Il lavoro più complesso e difficile per gli esperti dell'ISS è proprio quello di valutare e interpretare i report che trattano l'assunzione contemporanea di molte piante medicinali con o senza farmaci di sintesi. Anche per questo l'ISS dal 2006 ha attivato corsi specifici per medici e farmaci su "Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale" (Firenzuoli, 2008) di modo da fornire a operatori del SSN impegnati nel settore della farmacovigilanza gli strumenti necessari per valutare le segnalazioni spontanee di ADRs da prodotti di origine naturale, stabilire il nesso di causalità tra assunzione di tali prodotti e l'insorgenza dell'evento, promuovere e organizzare campagne informative sulla sicurezza dei prodotti di origine naturale (www.iss.it).

Per facilitare il personale sanitario ad acquisire le conoscenze necessarie richieste ad identificare le potenziali interazioni tra fitoterapici e farmaci, l'organizzazione

mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato alcune monografie che trattano le interazioni fitoterapico-farmaco, come ad esempio una sull'iperico (WHO, 2000). Inoltre, è stato effettuato un compendio delle interazioni tra fitoterapici e farmaci che le stratifica in base all'effetto clinico, significato clinico e qualità delle evidenze che le supportano (Brazier e Levine, 2003). Questo lavoro potrebbe essere un utile supplemento informativo per i medici e per il personale sanitario da consultare anche durante la visita al paziente.

Gli ultimi anni hanno visto una forte crescita della segnalazione spontanea in Italia (Figura 1.3), che ha portato ad una migliore sorveglianza del profilo di rischio dei farmaci e dei prodotti a base di erbe. Tale successo deriva dalla positiva sinergia del lavoro tra l'AIFA, le Regioni e i Centri Regionali di Farmacovigilanza e i Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture sanitarie (Magro e Moretti, 2014). La crescente presenza di specifici progetti di farmacovigilanza attiva ha portato l'Italia a incrementare notevolmente la segnalazione delle ADRs da farmaci superando e, addirittura, raddoppiando nel 2013 il tasso di segnalazione di 300 segnalazioni di ADR/milione di abitanti, considerato il *gold standard* per un sistema di farmacovigilanza. Le segnalazioni sono state più di 40.000, in aumento del 41% rispetto al 2012 e la tendenza positiva si è mantenuta anche per il 2014. Il tasso di segnalazione (690 segnalazioni/milione di abitanti) e il numero assoluto di schede ha ormai superato quello di paesi con una forte tradizione nella farmacovigilanza, come per esempio il sistema inglese che ha registrato nel 2012 un tasso pari a 409 segnalazioni per milione di abitanti. L'incremento rispetto al 2012 ha interessato nel 2013 tutte le figure professionali (sanitarie e non) coinvolte nel sistema con una forte e importante partecipazione da parte dei medici ospedalieri (48,7%). In questo contesto fortemente positivo si inserisce bene anche l'aumento delle segnalazioni provenienti dai Centri antiveleno e dalle aziende farmaceutiche (Magro e Moretti, 2014).

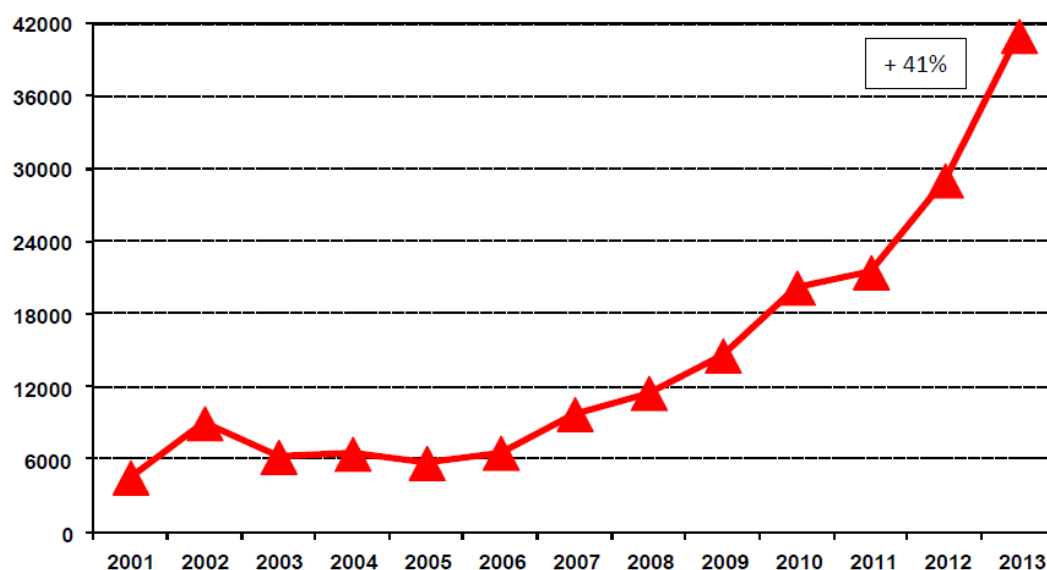


Figura 1.3: Numero di segnalazioni in Italia 2001-2013

Particolarmente interessante è anche l'aumento delle segnalazioni provenienti dai pazienti (+268%) da ricondurre principalmente ad un progetto di Farmacovigilanza a livello multiregionale, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e rivolto ai pazienti con lo scopo di facilitare e aumentare la consapevolezza della segnalazione spontanea; le Regioni in cui è stato attivato questo progetto hanno registrato i più consistenti incrementi nelle segnalazioni da parte dei pazienti. Tali risultati confermano che l'attività di Farmacovigilanza necessita di una continua stimolazione (www.agenziafarmaco.gov.it).

CAPITOLO SECONDO

PIANTE MEDICINALI E INTERNET

Un ruolo negativo nell'uso scorretto o abuso dei fitoterapici è rappresentato sicuramente dalla diffusione via telematica di notizie spesso del tutto errate, e la possibilità di acquistare via internet droghe vegetali, dalle più innocue a quelle più pericolose. Negli anni scorsi sono stati denunciati diversi casi di ADRs da fitoterapici acquistati via internet, su siti che davano informazioni scarse o imprecise per il consumatore (Capasso et al., 2006). È stata recentemente condotta una ricerca on line su 13 piante comuni, tra cui il cohosh nero (*Cimicifuga racemosa*), echinacea spp, aglio (*Allium sativum*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), tè verde (*Camellia sinensis*), kava (*Piper Methysticum*), Saw Palmetto (*Serenoa repens*), e iperico (*Hypericum perforatum*), e esaminati, tramite ricerca con Google, i primi 50 siti web per ognuna di esse, per un totale di 1.179 siti. Sono state analizzate le varie affermazioni cliniche, gli avvertimenti e altre informazioni di sicurezza. Meno dell'8% dei siti di vendita al dettaglio ha fornito informazioni sui potenziali effetti avversi, interazioni farmacologiche, e altre informazioni circa la sicurezza del prodotto; solo il 10,5% consigliava la consultazione con un professionista sanitario. Meno del 3% ha citato la letteratura scientifica che accompagnava le loro affermazioni (Owens et al., 2014). Una simile indagine sulla disponibilità di informazioni on line riguardanti alcune piante medicinali era stata condotta anche in Italia nel 2005, dall'Associazione Nazionale Medici Fitoterapeuti (ANMFIT) presso il Centro di Medicina Naturale di Empoli, dove sono stati analizzati 522 siti italiani relativi a quattro prodotti naturali sottoposti a provvedimenti restrittivi da parte del Ministero della Salute perché a rischio di effetti collaterali, interazioni o veri effetti tossici. Le piante scelte sono state: il camedrio, la borragine, la farfara e il riso rosso fermentato.

Sono state controllate le indicazioni terapeutiche, le citazioni di fonti bibliografiche, la possibilità di acquisto on line, le informazioni su effetti collaterali o interazioni farmacologiche e la presenza delle avvertenze ministeriali richieste. Lo studio ha rivelato che solo una piccola percentuale di questi siti (15%) riportava avvertenze e informazioni corrette, mentre circa la metà (40%) forniva indicazioni terapeutiche improprie. Ad esempio, il camedrio (*Teucrium chamaedrys*) è una pianta diventata recentemente popolare come decotto dimagrante nonostante la sua epatotossicità; in letteratura sono riportati 52 casi di epatiti fulminanti causate da questa pianta; inoltre, estratti idroalcolici sono attualmente utilizzati come aromi nella preparazione di vini, amari e liquori (Gori et al., 2010). Il camedrio in realtà è una pianta proibita dal Ministero della Salute da ormai molti anni a causa della sua conclamata tossicità; relativamente a questa pianta, sono stati trovati dai ricercatori di questo studio 60 siti web, alcuni dei quali offrivano anche possibilità di acquisti on line. In ben 14 siti si elencavano le proprietà depurative, disintossicanti, epatoprotettrici, dimagranti, aromatizzanti e molte altre ancora. Quanto ai prodotti a base di riso rosso fermentato (*Coryza sativa*), un prodotto della fermentazione del riso ad opera di un lievito (*Monascus purpureus*), appartenente alla categoria degli integratori con proprietà di ridurre i livelli di colesterolo, dovrebbero riportare in etichetta le avvertenze previste dal Ministero della Salute, in relazione alla presenza di statine, naturali certamente, ma farmacologicamente attive: è richiesto, ad esempio, di indicare il dosaggio massimo giornaliero, di non assumerli contemporaneamente ad altri farmaci ipocolesterolemizzanti, di non usarli in gravidanza e durante l'allattamento. Dei 30 siti web esaminati, solo il 15% riportava con completezza le avvertenze richieste. La Farfara (*Tussillago farfara*), tradizionalmente considerata un sedativo della tosse ed un espettorante, è proibita negli integratori poiché contiene alcaloidi pirrolizidici epatotossici e cancerogeni. Su 89 siti web esaminati, le avvertenze relative alla sua pericolosità erano presenti solo nel 22% dei casi. Infine la

Borragine (*Borrago officinalis*), anch'essa proibita per il suo contenuto di alcaloidi pirrolizidici, viene tuttavia indicata come depurativa, disintossicante, antiinfluenzale. Solo nel 3% dei 343 siti visionati sono state rilevate avvertenze relative alla presenza degli alcaloidi. Le informazioni dei suddetti siti sono state considerate talmente carenti, e in alcuni casi rischiose, che è stato deciso di presentare un esposto formale al Nucleo Antisofisticazioni dei Carabinieri (NAS) perché si potesse valutare la modifica o addirittura la chiusura dei siti incriminati (Firenzuoli et al., 2006).

Un altro studio riporta informazioni ricavate dai siti web a proposito di prodotti ed integratori alimentari a base di erbe, uva ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*), tarassaco (*Taraxacum officinale*), prezzemolo (*Petroselinum*), seta di mais, ovvero i filamenti presenti all'estremità superiore della pannocchia (*Zea mays*), ginepro (*Juniperus*), sedano (*Apium graveolens*), buchu (*Agathosma betulina* e *Agathosma crenulata*), equisetto (*Equisetum*), altea (*Althea officinalis*), e ortica (*Urtica dioica*), spesso impiegati nelle nefropatie croniche e all'ultimo stadio, cercando di correlare le affermazioni del produttore e i dati scientifici comprovati. Servendosi di un questionario e di due revisori indipendenti è stato registrato ogni singolo ingrediente ed è stata condotta un'analisi statistica. Dei 184 siti, il 28% sostenevano di ridurre la progressione della malattia, il 60% non consigliavano di consultare un medico prima di assumere il supplemento, e più di 90% non menzionavano una potenziale interazione con i farmaci convenzionali, interazioni di malattie, o cautela d'uso durante la gravidanza o nei bambini. In contrasto con le loro affermazioni, queste sostanze non sono state adeguatamente studiate nell'uomo. Inoltre studi condotti sugli animali hanno evidenziato effetti dannosi e potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci comunemente usati nella terapia della nefropatia cronica e in quella allo stadio terminale (Vamenta-Morris et al., 2014).

Il problema è che le notizie diffuse per via telematica non sono filtrate da

personale esperto e molto spesso sono errate o incomplete, si possono ottenere autonomamente dal proprio computer e non comportano un costo elevato; tutte queste componenti rendono l'informazione telematica potenzialmente molto pericolosa (Capasso et al, 2006). Soprattutto, per tali prodotti non sono quasi mai eseguiti gli stessi controlli degli standard di qualità e sicurezza richiesti ad esempio per i farmaci. In particolare, quando si acquistano in rete da industrie sconosciute, si aggiunge la possibilità di acquistare prodotti contaminati o adulterati.

CAPITOLO TERZO

LE VARIABILITÀ DELLA PIANTA MEDICINALE E IL PRODOTTO UTILIZZATO

Sono numerosissime le variabili che influiscono sul reale significato clinico di una possibile interazione farmacologica, per la cui segnalazione e corretta interpretazione è indispensabile quindi conoscere non solo le piante e i farmaci ma anche i pazienti (Firenzuoli, 2008).

L'attività biologica di una sostanza, infatti, può variare al variare di numerosi parametri che riguardano: la fase farmacodinamica, il metabolismo della sostanza stessa e, ancora più a monte, la biodisponibilità legata al prodotto o ai prodotti contemporaneamente utilizzati, così come la presenza di una o più piante impiegate, il tipo di estratto presente nel prodotto e le caratteristiche della pianta, nonché quelle fisiologiche e patologiche dello stesso paziente (Firenzuoli, 2008).

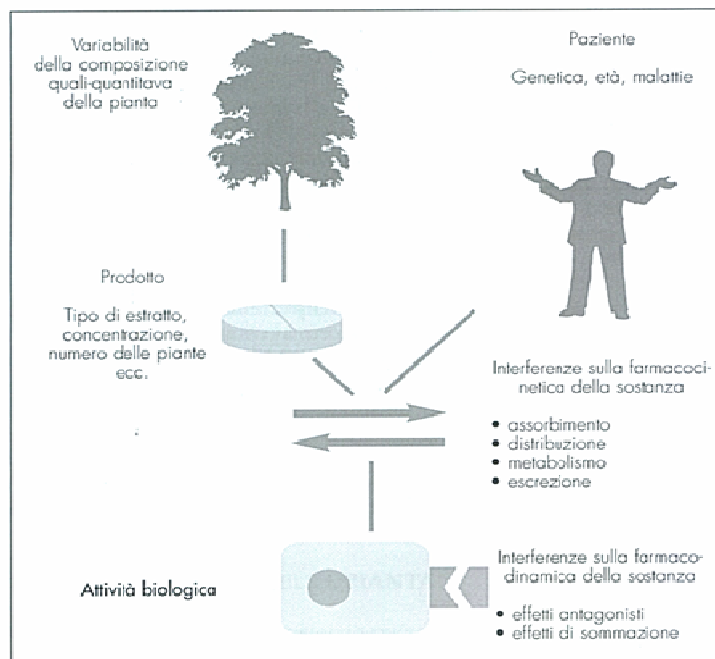


Figura 3.1: La figura rappresenta schematicamente i vari fattori che possono modificare l'attività biologica di una sostanza.

L'identificazione esatta della pianta può avvenire solo con il nome botanico e non con quello comune (spesso l'unico riportato in etichetta del prodotto, senza che peraltro sia descritto dettagliatamente neppure il tipo di estratto, né, tantomeno, la concentrazione in principi attivi). Una complicanza a questo è la variabilità intraspecifica, cioè all'interno della stessa specie botanica vi sono frequentemente variazioni quali-quantitative di principi attivi, in relazione a varianti geneticamente determinate. Si parla di "chemiotipi", piante, cioè, che hanno profili produttivi diversi dettati dalle loro differenti caratteristiche genetiche (Firenzuoli, 2008).

Altro aspetto fondamentale è conoscere la parte della pianta utilizzabile per la preparazione del fitoterapico, ovvero la "droga vegetale", poiché ogni parte di ciascuna pianta contiene sostanze differenti e in diverse concentrazioni (Firenzuoli, 2008).

Altre variabili che influiscono sensibilmente sulla composizione quali-quantitativa di una pianta medicinale sono relative a:

- fattori ambientali (latitudine, altitudine, clima, luce, temperatura): il contenuto in principi attivi di una pianta può variare anche di cento volte solo al cambiare della zona di coltivazione;
- metodi di coltivazione, raccolta e conservazione: i costituenti chimici variano nella pianta anche in relazione al tipo di terreno, al fertilizzante utilizzato, ma anche alla modalità di preparazione e conservazione dopo la raccolta;
- periodo di raccolta: è ampiamente documentata la variabilità legata a questo fattore. La composizione di un estratto può variare non solo nel quantitativo totale dei principi attivi, ma anche nel rapporto tra i vari costituenti chimici (Firenzuoli, 2008).

Un'altra caratteristica importante da valutare sempre è il tipo di preparato utilizzato nel prodotto e la sua concentrazione in principi attivi; con differenti

metodiche possiamo selezionare i gruppi di principi attivi presenti nella pianta ed estrarli in maniera differenziata. In base alla tecnica di estrazione, ma anche al solvente utilizzato, possiamo avere una tipologia e una concentrazione di principi attivi molto diverse tra loro.

Altra considerazione da fare è quella relativa al numero di piante presenti nel prodotto. Si conoscono anche preparazioni con 60 componenti vegetali. Con l'aumentare del numero delle piante, chiaramente aumentano anche i rischi di eventi avversi e interazioni, che spesso diventano, anche solo per questo, imprevedibili. Nella medicina tradizionale di ogni popolazione (europea, indiana, cinese, ecc.) si trova abitualmente l'uso di miscele di erbe, spesso anche numerose. Tenuto conto del fatto che una sola pianta è un insieme complesso di sostanze (non a caso, spesso, si usa il termine "fitocomplesso") con l'aumentare del numero di piante in un preparato aumenta anche il rischio di incompatibilità, prima ancora che di interazione (Firenzuoli, 2008).

Inoltre, indispensabile per un utilizzo sicuro del prodotto vegetale, è la qualità della materia prima, sia essa la droga vegetale per tisane, o sia l'estratto per preparazioni farmaceutiche o per integratori, che deve rispondere a precisi criteri di sicurezza e qualità. È quindi fondamentale la certezza dei requisiti per evitare:

- sofisticazioni
- adulterazioni con farmaci di sintesi e sostanze ormonali (ad esempio cortisone, FANS, diuretici, paracetamolo, benzodiazepine, estrogeni, ecc.)
- contaminazioni (insetti, parassiti, batteri, tossine batteriche, micotossine, pesticidi, insetticidi, fungicidi, diserbanti, metalli pesanti, radioattività, solventi)
- assenza di sostanze naturalmente presenti nella pianta, ma potenzialmente responsabili di effetti collaterali (alcaloidi pirrolizidici, ad esempio) (Firenzuoli, 2008).

Infine, in alcuni casi di eventi avversi o interazioni prodotto naturale-farmaco, la

causa principale non sta né nella pianta né nel farmaco, bensì nel paziente stesso. Fattori che possono modificare la risposta ai farmaci sono principalmente l'età, il sesso e la tipologia razziale. Devono poi essere sempre tenuti in debita considerazione anche peso corporeo e massa grassa, stato di gravidanza, stress, fumo, funzione renale e epatica, malattie in atto o pregresse, interventi chirurgici (gastroresezione), allergie o intolleranze alimentari, uso improprio o abuso di prodotti naturali e/o farmaci (Firenzuoli, 2008). Inoltre, a causa di alterazioni genetiche (polimorfismo genetico), in alcune persone si hanno differenti espressioni dei recettori sui quali agisce il farmaco o la sostanza vegetale, oppure difetti a livello degli enzimi che lo metabolizzano, o ancora, a livello delle proteine di efflusso (Firenzuoli, 2008).

CAPITOLO QUARTO

MECCANISMI DI INTERAZIONE TRA PIANTE MEDICINALI E FARMACI

I meccanismi di interazione tra piante medicinali e farmaci sono del tutto simili a quelli che si verificano tra due farmaci, interagendo pertanto sia da un punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico (Capasso et al., 2006).

In base all'effetto biologico prodotto parliamo di:

- Interazioni positive: si possono avere utili fenomeni di sinergia d'azione tra due farmaci oppure tra un farmaco e una pianta medicinale, sia in termini di riduzione di tossicità, sia in termini di miglioramento di efficacia;
- Interazioni negative: possono portare ad una riduzione dell'attività terapeutica del farmaco, ad una sommazione degli effetti tossici o alla comparsa di nuovi, a volte gravi e anche fatali.

4.1 INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Le interazioni farmacocinetiche condizionano la fase di assorbimento, di distribuzione, di metabolismo (biotrasformazione) e/o di eliminazione dei farmaci andando a modificare quindi la quota effettiva di principio attivo a livello del sito d'azione. Sono state descritte interazioni relative alla fase di assorbimento, di metabolismo e di escrezione ma, a tutt'oggi non siamo a conoscenza di casi clinici riguardanti interazioni farmacologiche nella fase di distribuzione dei farmaci (Capasso et al., 2006).

4.1.1 INTERAZIONI NELLA FASE DI ASSORBIMENTO

L'assorbimento dei medicinali è un fenomeno molto complesso che dipende da fattori chimico-fisici della sostanza, dal suo peso molecolare e dalle dimensioni della molecola stessa, dalla forma farmaceutica impiegata, dal grado di disgregabilità e dalla velocità di dissoluzione della sostanza stessa, dalla via di somministrazione, ma anche dal pH e dall'integrità dell'organo di assorbimento (Firenzuoli, 2008). Per i fitoterapici, i principali meccanismi d'interazione che influenzano l'assorbimento sono i seguenti:

a) Formazione di complessi insolubili o adsorbimento del farmaco su sostanze vegetali non assorbibili

Si verificano quando il farmaco interagisce con la pianta medicinale nel lume intestinale, prima di venire assorbito, dando luogo a composti insolubili non assorbibili.

Alcuni esempi includono:

- somministrazione di fitoterapici contenenti alcaloidi (in soluzione) con farmaci contenenti tannini (estratti), che causa la precipitazione degli alcaloidi;
- somministrazione di fitoterapici contenenti alcaloidi (in soluzione) con salicilati o citrati, che rendono insolubili gli alcaloidi;
- associazione di alcune droghe contenenti flavonoidi (ad esempio il biancospino) con droghe contenenti i tannini, che causa la precipitazione dei componenti del biancospino.

Non esistono tuttavia documentate interazioni farmacologiche in campo clinico relative a questo tipo di meccanismo. D'altra parte il farmaco può essere anche adsorbito dal prodotto vegetale e quindi assorbito lentamente o non essere assorbito affatto.

Tra le sostanze vegetali che possono ridurre l'assorbimento attraverso un

adsorbimento del farmaco ricordiamo le resine di origine vegetale, come il guggul (*Commiphora mukul*), i lassativi formanti massa, ad esempio l'ispagula o psillio (*Plantago ovata*) e le fibre vegetali, ad esempio la crusca. Quest'ultime, in particolare, possono intrappolare le molecole di farmaco co-assunto ed eliminarlo riducendone drasticamente l'assorbimento. Studi clinici hanno infatti evidenziato la proprietà della crusca di ridurre i livelli plasmatici della digossina o della lovastatina (Nordstrom et al., 1987; Richter et al., 1999).

b) *Modificazione del pH gastrico*

Antiacidi minerali, come idrossido di alluminio o di magnesio, possono modificare la solubilità, e quindi l'assorbimento, di alcuni farmaci (ad esempio i chinolonici o le tetracicline, o il ketoconazolo e l'itraconazolo) (Firenzuoli, 2008; Fasinu et al., 2012). Invece, piante medicinali che provocano un aumento della secrezione acida gastrica, come ad esempio le piante che contengono principi attivi amari, possono favorire l'assorbimento di un farmaco acido mediante l'aumento della sua frazione non ionizzata. Queste considerazioni sono però teoriche, in quanto non sono noti, ad oggi, casi di interazioni cliniche tra piante medicinali e farmaci convenzionali che coinvolgano una modificazione del pH gastrico (Capasso et al., 2006).

c) *Modificazione della motilità intestinale*

Le piante medicinali che influenzano la motilità gastrointestinale possono modificare la biodisponibilità di un farmaco. Ad esempio la gomma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*) riduce la velocità dello svuotamento gastrico (Fugh-Berman, 2000) e questo meccanismo potrebbe spiegare la ridotta concentrazione plasmatica di digossina osservata in pazienti in trattamento con questo farmaco (Izzo et al., 2005). Al contrario, un'aumentata velocità della motilità gastrica da parte di sostanze vegetali, ad esempio l'achillea (*Achillea*

millefolium), potrebbe favorire picchi plasmatici più elevati e precoci di farmaci che vengono assorbiti prevalentemente nel primo tratto intestinale. Allo stesso modo, qualsiasi lassativo, come ad esempio le droghe antrachinoniche, quali aloe (*Aloe vera*), cassia (*Cassia senna*), cascara (*Rhamnus purshiana*), rabarbaro (*Rheum officinale*), o agenti formanti massa, come crusca o ispagula, poiché aumentano la velocità di transito, possono potenzialmente modificare l'assorbimento di farmaci assunti per via orale (Fugh-Berman, 2000).

SOSTANZE VEGETALI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI	
Riducono l'assorbimento	Aumentano l'assorbimento
Resine (Guggul)	Flavonoidi
Caolino	Procianidine
Tannini, carbone	Vitamina C (ferro)
Lassativi antrachinonici	Oli vegetali (vit. liposolubili)
Lassativi formanti massa (Ispagula, fibre)	
Gomma guar	

Tabella 4.1.: La tabella mostra le sostanze che possono aumentare o ridurre l'assorbimento dei farmaci.

Le piante medicinali inoltre possono modificare l'assorbimento intestinale, e quindi la farmacocinetica di un farmaco, anche attraverso la modulazione della P-glicoproteina (P-gp) (Capasso et al., 2006), una proteina di membrana col duplice ruolo di ostacolare l'assorbimento di numerosi farmaci (tra cui digossina, ciclosporina), e favorirne, a livello renale, l'eliminazione. L'induzione di questa proteina a livello intestinale riduce l'assorbimento di una sostanza, mentre, al contrario, la sua inibizione, o il suo blocco funzionale, comporta un maggiore accumulo della sostanza e il suo conseguente aumento di efficacia (Firenzuoli,

2008). Ad esempio, la biodisponibilità della digossina aumenta per l'inibizione intestinale da parte di terpeni presenti negli oli essenziali di numerose piante medicinali quali il citronellale, l'acido abietico, l'alfa e beta pinene, ma anche l'acido glicirretico (Yoshida et al., 2006). Oltre ai terpeni anche i flavonoidi quali la naringenina, la baicaleina, il kaempferolo e la quercetina hanno un'azione inibente sulla P-gp. È stato anche notato che questi ultimi possono ridurre l'attività della P-gp per inibizione della sua regolazione genetica (Kitagawa et al., 2005). Alcune piante medicinali, ad esempio l'iperico, presentano in realtà una sinergica capacità d'indurre sia la P-gp che l'attività del citocromo P450 (CYP450), costituendo un vero e proprio sistema difensivo contro la penetrazione di molti farmaci nell'organismo (Dürr et al., 2000). Tuttavia, poiché la P-gp è coinvolta anche nella distribuzione e nella escrezione renale dei farmaci, fare previsioni è piuttosto difficile (Capasso et al., 2006).

SOSTANZE CHE MODIFICANO L'ATTIVITA' DELLA P-gp		
Composto vegetale	Effetto sulla P-gp	Significato clinico
Aglio	Induzione	Riduzione della concentrazione plasmatica saquinavir
Bergamotina	Inibizione	Probabilmente uno dei composti responsabili delle interazioni del succo di pompelmo
Biancospino	Inibizione	Lieve diminuzione della concentrazione plasmatica della digossina, effetto comunque non significativo
Tè verde (catechine)	Inibizione	Non noto
Curcumina	Inibizione	Non noto
Diidrossibergamottina	Inibizione	Probabilmente uno dei composti responsabili delle interazioni del succo di pompelmo
Ginsenosidi	Inibizione	Non noto
Iperforina	Induzione	Uno dei composti responsabili delle interazioni dell'iperico
Iperico*	Induzione	Riduzione della concentrazione plasmatica di ciclosporina, digossina, fexofenadina, indinavir, irinotecano, metadone
Piperina (alcaloide del pepe nero)	Inibizione	Aumento concentrazione plasmatica di fenitoina e rifampicina
Pummelo (<i>Citrus maxima</i>)	Inibizione	Non noto
Quercetina	Inibizione	Non noto
Rosmarino	Inibizione	Non noto
Silimarina	Inibizione	Lieve diminuzione della concentrazione plasmatica dell'indinavir, effetto comunque non significativo
Succo d'arancia	Inibizione	Non noto
Succo di pompelmo*	Inibizione	Aumento della concentrazione plasmatica di ciclosporina, diltiazem, fexofenadina, nicardipina, terfenadina, saquinavir, verapamile
*studi clinici		

Tabella 4.2.: Effetto di alcuni composti vegetali (principi attivi e piante medicinali sulla P-gp (Zhou et al., 2004)

4.1.2 INTERAZIONI NELLA FASE DEL METABOLISMO

Le interazioni farmacocinetiche nella fase del metabolismo sono le più numerose. Esse si realizzano prevalentemente nel fegato, ma anche nel rene e nei polmoni, nel tratto gastro-intestinale e nel plasma. Il fegato ha la principale funzione di trasformare le sostanze liposolubili in sostanze idrosolubili onde facilitarne l'escrezione, prevalentemente a livello renale. Fondamentale è anche il suo ruolo nei fenomeni di biotrasformazione, che rendono il farmaco, una volta penetrato nell'organismo, "attivo", come nel caso di numerose sostanze di origine vegetale quali, ad esempio, i glucosidi e gli eterosidi in genere, che per questo vengono anche definiti "profarmaci". Le reazioni metaboliche che presiedono alla degradazione dei farmaci sono quelle di fase 1 (ossidazione, riduzione, idrolisi) e quelle di fase 2 (generalmente reazioni di coniugazione). Le reazioni ossidative sono catalizzate da sistemi enzimatici farmaco-metabolizzanti legati alle membrane microsomiali del reticolo endoplasmatico liscio e contenenti il CYP450, una famiglia di enzimi caratterizzata da una grande eterogeneità con diverse isoforme (oltre 50) e sottofamiglie, ove le differenze sono dovute a sequenze modificate di aminoacidi delle catene proteiche (Capasso et al., 2006).

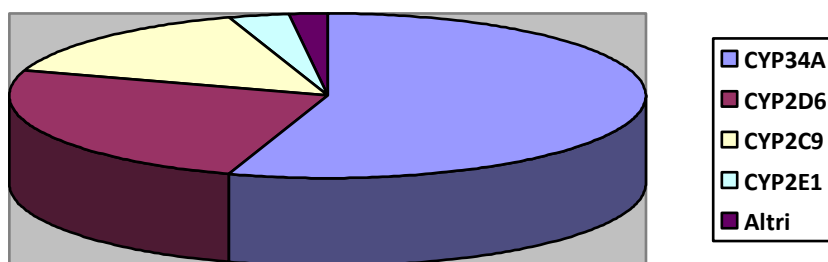


Figura 4.1: Il grafico dimostra l'importanza relativa delle varie isoforme del citocromo P450 nel metabolismo dei farmaci.

a) *Induzione enzimatica*

È stato dimostrato che alcune piante medicinali sono in grado di indurre l'attività enzimatica del CYP450 e delle sue isoforme, aumentandone la sintesi e la loro attività. L'induzione, a differenza dell'inibizione, ha bisogno di un tempo di esposizione all'induttore relativamente più lungo per manifestarsi (da alcuni giorni ad alcune settimane) poiché richiede la biosintesi *ex novo* degli enzimi. La conseguenza di questa attività è una riduzione dell'efficacia del farmaco convenzionale somministrato contemporaneamente alla pianta medicinale, che può venir compensata, se il farmaco gode di un ampio indice terapeutico, con un aumento della dose giornaliera; si viene però a creare una situazione potenzialmente pericolosa in quanto, qualora si sospendesse la somministrazione del fitoterapico senza una contemporanea riduzione della dose del farmaco convenzionale, si potrebbe assistere alla comparsa di ADRs, anche di grave entità. Un classico induttore degli enzimi del CYP450 è l'iperico. Numerosi studi clinici hanno dimostrato come questa droga vegetale, somministrata per almeno due settimane, sia in grado di indurre la sintesi epatica dell'isoforma più importante del CYP450, ovvero il CYP3A4 (Roby et al., 2000; Moore et al., 2000; Markowitz et al., 2000). L'iperforina, uno dei principi attivi dell'iperico, sembra il principale responsabile di questa attività. A questo riguardo sono clamorose le segnalazioni di casi di rigetto d'organo in soggetti in terapia con ciclosporina: l'iperico, contemporaneamente assunto da questi pazienti in forma di automedicazione, aveva provocato un rapido metabolismo della ciclosporina, abbassando di oltre il 50% il suo livello ematico (Ruschitzka et al., 2000; Moschella e Jaber, 2001; Barone et al., 2001). Nel caso invece dell'assunzione di contraccettivi estroprogestinici, i primi segni clinici di interazione da iperico sono rappresentati dalla comparsa di sanguinamenti intermestruali per riduzione dell'efficacia del contraccettivo orale dovuta ad un aumento del metabolismo dell'estradiolo e di tutti i corticosteroidi che sono substrato dell'enzima CYP3A4

(Yue et al., 2000). Il ginkgo (*Ginkgo biloba*), invece, per induzione del CYP2C19, ha dimostrato clinicamente di ridurre l'efficacia dell'omeprazolo e del teniposide (Yin et al., 2004; Meijermana et al., 2006). Per la salvia cinese, conosciuta anche col nome di danshen (*Salvia miltiorrhiza*), studi *in vivo* hanno dimostrato come l'estratto abbia un'attività di induzione sul CYP3A4, portando ad una significativa riduzione della cinetica del diazepam, con riduzione di oltre il 70% della concentrazione massima e di oltre il 40% dell'area sotto la curva (AUC) di concentrazione plasmatica (Jinping et al., 2003), o del midazolam, con riduzione del 31% della concentrazione plasmatica e del 27% dell'AUC (Qiu et al., 2010).

b) *Inibizione enzimatica*

L'inibizione enzimatica da parte di una pianta medicinale porta ad un blocco dell'attività enzimatica, pertanto i farmaci co-assunti saranno metabolizzati in misura inferiore con conseguente accumulo, persistenza della durata d'azione o addirittura comparsa di effetti avversi (Capasso et al., 2006). A differenza del fenomeno di induzione, l'inibizione enzimatica avviene più rapidamente (Firenzuoli, 2008). Tra i fitoterapici a documentata attività inibente sugli enzimi epatici ricordiamo la menta (*Mentha piperita*), l'aglio, l'echinacea spp., l'acido linoleico, i flavonoidi presenti negli estratti di arancio e pompelmo e il mirtillo rosso americano (*Vaccinium macrocarpon*). In seguito alla contemporanea somministrazione di quest'ultimo con il warfarin, l'aumento della concentrazione plasmatica di farmaco determina un aumento dell'effetto anticoagulante, potenzialmente letale (Suvarna et al., 2003); ciò sembra dovuto ad un effetto inibitorio da parte dei flavonoidi della pianta sull'isoenzima CYP2C9 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Committee on Safety of Medications, 2003).

Un caso singolare di interazione durante i processi di biotrasformazione è quello che può accadere a livello dell'apparato urinario nei confronti dei glucosidi

idrochinonici: normalmente questi farmaci subiscono un'attivazione in ambiente alcalino, con liberazione del metabolita attivo dotato di proprietà disinfettanti urinarie. La somministrazione di acidificanti urinari, quali lo stesso acido ascorbico, concomitante alla terapia con estratti di uva ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*) o altre piante appartenenti alla famiglia delle Erinaceae, con azione disinfettante urinaria, può in realtà inibire il processo di biotrasformazione e quindi rendere inefficace la terapia antimicrobica stessa (EMA, 2010).

Le seguenti figure illustrano il comportamento delle piante medicinali e dei fitoterapici nei confronti di alcune delle isoforme del CYP450.

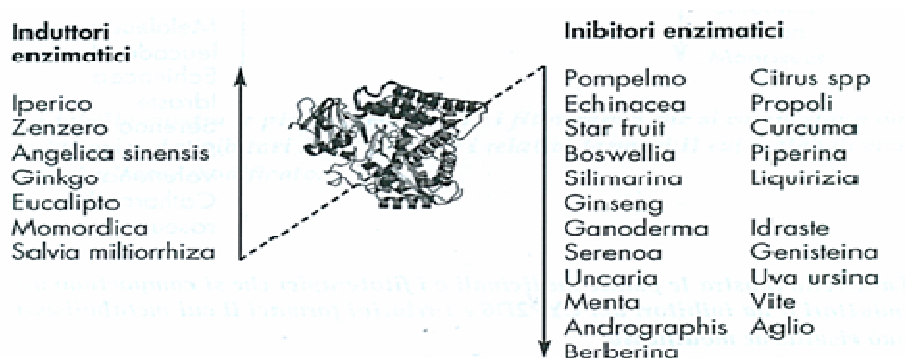


Figura 4.2: La figura mostra le piante medicinali e i fitoterapici che si comportano da induttori o da inibitori del CYP3A4.

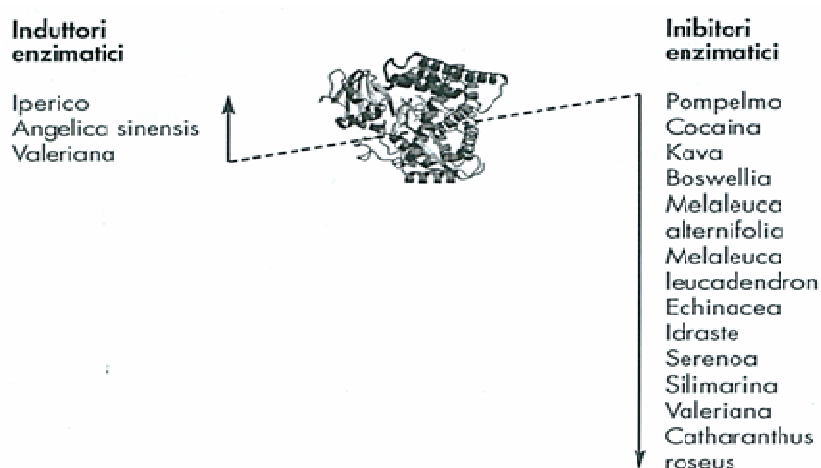


Figura 4.3: La figura mostra le piante medicinali e i fitoterapici che si comportano da induttori o da inibitori del CYP2D6.

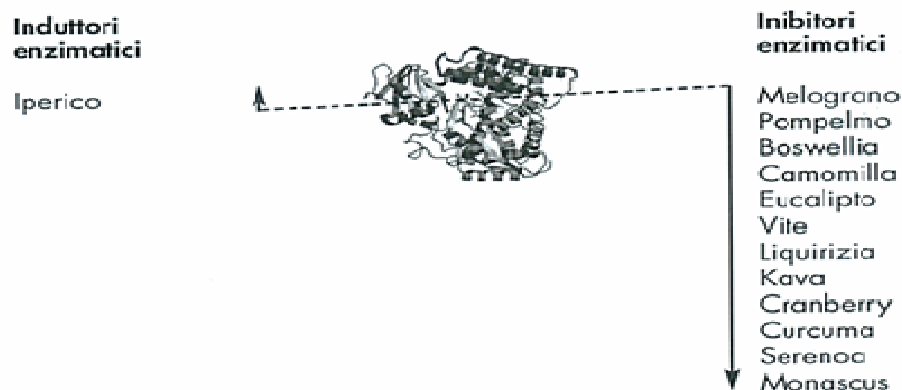


Figura 4.4: La figura mostra le piante medicinali e i fitoterapici che si comportano da induttori o da inibitori del CYP2C9.

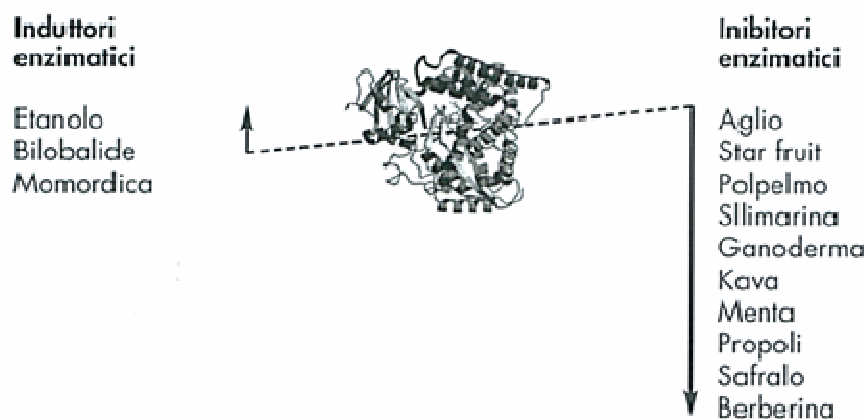


Figura 4.5: La figura mostra le piante medicinali e i fitoterapici che si comportano da induttori o da inibitori del CYP2E1.



Figura 4.6: La figura mostra le piante medicinali e i fitoterapici che si comportano da induttori o da inibitori del CYP2C19.

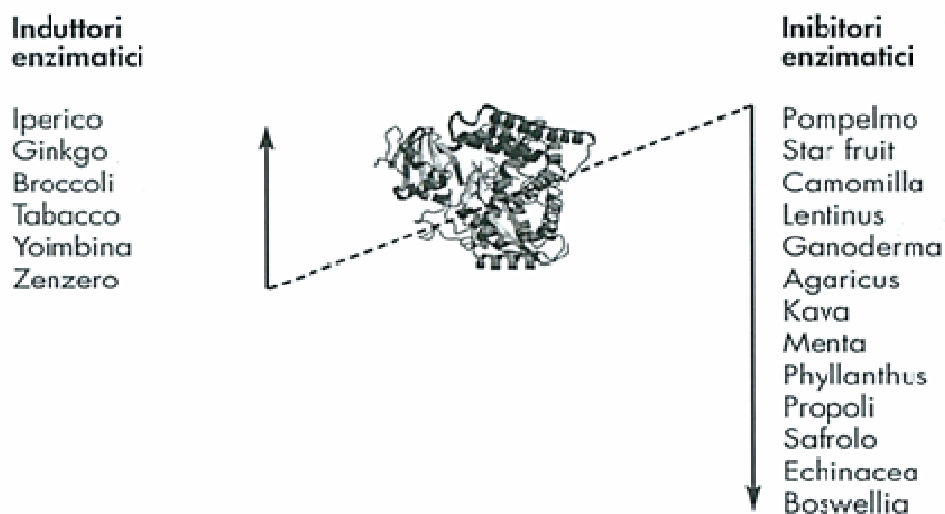


Figura 4.7: La figura mostra le piante medicinali e i fitoterapici che si comportano da induttori o da inibitori del CYP1A2.

4.1.3 INTERAZIONI NELLA FASE DI ELIMINAZIONE

Il processo di eliminazione avviene nella maggior parte dei casi ad opera del rene, il principale organo emuntore, dove, a livello del glomerulo o del tubulo renale, operano i processi di filtrazione passiva, influenzata dalla quota di farmaco non legato alle proteine plasmatiche; tra i carrier implicati nel processo di filtrazione ricordiamo la già citata P-gp, la cui induzione a livello renale da parte dei prodotti vegetali, come ad esempio l'iperico, determina un aumento dell'escrezione del farmaco.

Altre interazioni avvengono per inibizione dell'escrezione tubulare mediante il blocco dei meccanismi di trasporto attivo, ma anche per modificazioni del pH urinario (Firenzuoli, 2008). Sostanze vegetali come il mannitolo o droghe contenenti caffeina quali caffè, tè, Cola, matè, guaranà, possono, in linea teorica, potenziare l'eliminazione dei farmaci presenti nel sangue attraverso un aumento della diuresi (Mester et al., 1995). Viceversa, studi condotti su roditori hanno dimostrato che la salvia cinese diminuisce l'eliminazione renale del warfarin.

Questa azione potrebbe spiegare, almeno in parte, l'aumento dell'attività anticoagulante del farmaco osservata in pazienti che avevano co-assunto salvia cinese (Yu et al., 1997; Chan, 2001). Anche il riassorbimento tubulare, influenzato dal pH urinario, può essere modificato dalla somministrazione di composti vegetali. In generale, gli acidi deboli risultano più dissociati se il pH delle urine viene alcalinizzato, mentre le basi deboli risultano più dissociate da composti acidificanti. Pertanto, favorire l'accumulo di un farmaco in forma dissociata nell'urina significa facilitarne l'eliminazione. Queste considerazioni sono importanti quando vengono utilizzati antisettici urinari di derivazione vegetale, come ad esempio il mirtillo rosso americano che determina acidificazione delle urine (Capasso et al., 2006).

4.2 INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Le interazioni di tipo farmacodinamico tra farmaci e piante medicinali avvengono a livello dei recettori per azioni dei componenti attivi vegetali. Le interazioni possono avvenire:

- in modo diretto, competitivo
- in modo indiretto, non competitivo.

Le interazioni farmacodinamiche di tipo diretto avvengono quando un farmaco convenzionale e uno o più principi attivi della pianta medicinale agiscono sullo stesso recettore. Se il risultato è un aumento dell'effetto farmacologico, si parla di effetto agonista, che può essere “additivo” per sommazione o, più raramente, “sinergico” per potenziamento. Si può avere inoltre un effetto antagonista che può comportare una diminuzione o addirittura l'annullamento dell'effetto farmacologico.

Un esempio di aumento dell'attività farmacologica per potenziamento è l'interazione tra l'iperico e farmaci antidepressivi (come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), per inibizione del re-uptake, tanto da arrivare a provocare, in alcuni casi, una sindrome serotoninergica. La sindrome, che può essere fatale, soprattutto negli anziani, è il risultato di un accumulo di serotonina in alcune aree cerebrali (Lantz et al., 1999).

Altri esempi di associazioni agonistiche sono:

- diuretici risparmiatori di potassio ed uso concomitante di integratori di potassio che provocano un aumento della potassemia;
- contemporanea somministrazione di sostanze capaci di ridurre la potassemia, come i diuretici tiazidici o la stessa liquirizia, con la digitale che vede aumentata la sua tossicità;
- efedrina, caffeina e sinefrina in associazione con tiroxina;
- warfarin in associazione con mirtillo americano, con conseguente aumento del rischio emorragico (Firenzuoli, 2008).

Un esempio di effetto antagonistico è rappresentato dall'interazione tra la kava (*Piper methysticum*), il cui uso oggi è vietato a causa della sua tossicità epatica, e il farmaco levodopa. Infatti alcuni kavapironi presenti nella kava possiedono proprietà antidopaminergiche e pertanto possono ridurre l'efficacia del farmaco antiparkinson (Fetrow e Avila, 2004; Schelosky et al., 1995). Le piante ricche in vitamina K, come il tè verde (*Camellia sinensis*), possono diminuire l'effetto anticoagulante del warfarin, specialmente quando assunte in modo abituale, aumentando il rischio di complicazioni tromboemboliche (Taylor e Wilt, 1999). Un'altra associazione con effetti antagonisti è quella tra diuretici e piante medicinali ad attività sodio-ritensiva come la liquirizia (Walker e Edwards, 1994).

Le interazioni farmacodinamiche di tipo indiretto (o non competitivo) si verificano quando farmaci e componenti delle piante medicinali, pur agendo su

bersagli terapeutici o sistemi recettoriali differenti, influenzano lo stesso sistema fisiologico, determinando una riduzione o un incremento della risposta. Ad esempio, le piante che contengono principi attivi ad attività antiaggregante piastrinica o ad attività anticoagulante possono aumentare l'effetto degli anticoagulanti orali o dei farmaci antiaggreganti piastrinici, con conseguente rischio di sanguinamento o emorragia. L'aglio (*Allium sativum*), il ginkgo (*Ginkgo biloba*) e lo zenzero (*Zingiber officinale*) sono esempi di droghe vegetali ad attività antiaggregante piastrinica per le quali sono documentati casi clinici di interazione farmacologica con farmaci convenzionali antiplastrinici (es. aspirina) o anticoagulanti (es. warfarin) (Chyka, 2000). Inoltre, si ritiene che le piante medicinali contenenti cumarine possano, allo stesso modo, aumentare l'effetto anticoagulante o antiplastrinico dei farmaci convenzionali. Tra le droghe vegetali contenenti cumarine troviamo il boldo (*Peumus boldus*), il fieno greco (*Trigonella foenum graecum*) e la salvia cinese (*Salvia miltiorrhiza*) per le quali sono documentati casi clinici di interazione farmacologica con farmaci convenzionali (Capasso et al., 2006).

CAPITOLO QUINTO

INTERAZIONI TRA ANTICOAGULANTI ORALI E PIANTE MEDICINALI

Le interazioni tra farmaci e fitoterapici possono essere un rischio per la salute dei pazienti in terapia anticoagulante orale, in termini sia di emorragie sia di complicanze tromboemboliche (Gallo e Vannacci, 2011). Diverse indagini hanno dimostrato un tasso relativamente alto di utilizzo di prodotti a base di piante medicinali, circa del 30%, nei pazienti trattati con anticoagulanti orali (Wittkowsky, 2008). Il warfarin ed altri antagonisti della vitamina K (AVK) sono ampiamente utilizzati per il trattamento o la prevenzione di tromboembolismo, in particolare, in caso di fibrillazione atriale. Questi farmaci hanno un indice terapeutico ristretto; pertanto, anche piccoli cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche potrebbero portare a marcate alterazioni dell'effetto terapeutico e/o tossicità.

Nonostante la possibilità di monitorare lo stato della coagulazione misurando il tempo di protrombina (PT), espressa come rapporto internazionale normalizzato (INR), la gestione della terapia è impegnativa, poiché i parametri possono mostrare variabilità inter- e intraindividuali imprevedibili. Genere, età, etnia, assunzione di vitamina K (attraverso gli alimenti e le erbe), polimorfismi genetici negli enzimi che metabolizzano la vitamina K, possono contribuire a questa instabilità, portando a interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. *Case report* e *case series* forniscono la maggior parte delle prove riguardanti le interazioni piante medicinali-warfarin (Wittkowsky, 2008; Izzo e Ernst, 2009), anche se gran parte di questi rapporti non tratta i meccanismi di tali potenziali interazioni, essendo "speculazioni teoriche" le uniche basi per l'analisi.

5.1 INTERAZIONI TRA PIANTE MEDICINALI E WARFARIN

Il warfarin è l'anticoagulante orale più efficace e più comunemente usato fin dalla sua approvazione nel 1954 (Wardrop e Keeling, 2008). Clinicamente, viene somministrato come miscela racemica; tuttavia, l'isomero levogiro ha effetto anticoagulante 3-5 volte più potente del destrogiro.

Il warfarin è molto efficace nella prevenzione e nel trattamento della trombosi venosa profonda e può migliorare i sintomi in pazienti affetti da fibrillazione arteriosa, o con protesi valvolare cardiaca, cateteri venosi centrali permanenti e infarto del miocardio (Horton e Bushwick, 1999). La potenza di questo farmaco mostrata nell'uso clinico ha spinto i ricercatori ad investigare profondamente i suoi meccanismi di anticoagulazione. Attualmente si ritiene che l'effetto anticoagulante sia dovuto all'interruzione del ciclo della vitamina K nel fegato: nella cascata della coagulazione, i fattori della coagulazione attivati sono indispensabili per la formazione del coagulo di sangue. La maggior parte di questi fattori sono proteine vitamina K dipendenti; la forma della vitamina K essenziale per la loro attivazione è quella ridotta ad opera dell'enzima vitamina K epossido reductasi (VKOR). Il warfarin, legandosi alla VKOR e inibendola, può così bloccare l'attivazione dei fattori di coagulazione e diminuire il processo di coagulazione (Wadelius et al., 2005).

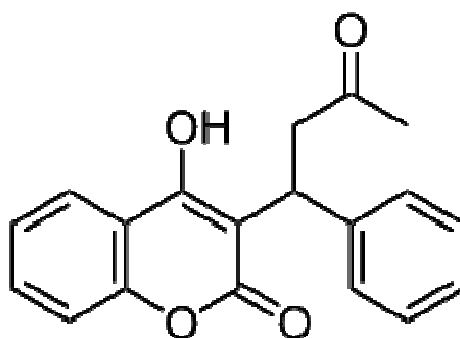


Figura 5.1: Formula di struttura del warfarin

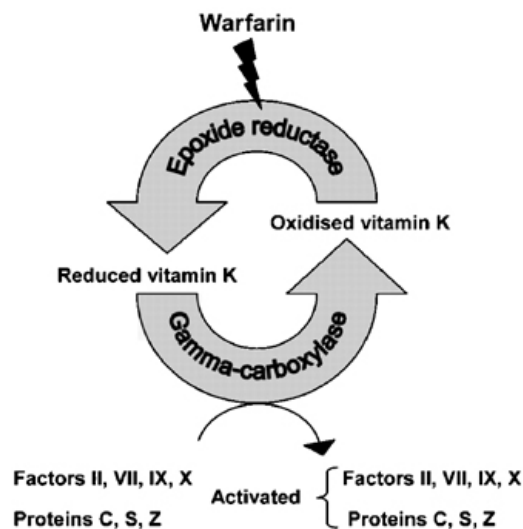


Figura 5.2: L'enzima VKOR, riducendo la vitamina K, permette l'attivazione dei fattori della coagulazione (II, VII, IX, X), la proteina C, S e Z ad opera dell'enzima gamma-glutamyl carbossilasi. Il warfarin, inibendo il VKOR, compromette tale processo.

L'uso del warfarin, tuttavia, è ancora limitato, nonostante la forte evidenza del suo valore clinico. I motivi di questa restrizione dipendono dal suo indice terapeutico ristretto, dalla sua predisposizione a interagire con farmaci e cibo e la sua capacità di causare emorragie.

Nonostante la somministrazione di una terapia farmacologica concomitante possa ulteriormente aumentare i rischi di eventi avversi legati all'uso di questo anticoagulante orale, nel decennio passato il ricorso alla medicina alternativa e complementare, tra cui la fitoterapia, è stato decisamente elevato (Vieira e Huang, 2012); quasi il 40% dei pazienti con malattia cardiovascolare o ictus hanno usato erbe in concomitanza con i farmaci convenzionali prescritti (Tsai et al., 2013). Attualmente le interazioni con le piante medicinali e il cibo sono ritenute la principale causa di eventi avversi con il warfarin. Un'indagine internazionale della letteratura su casi clinici di interazioni tra prodotti naturali e farmaci ha mostrato che il warfarin conta 34 casi di sospette interazioni su un totale di 133 casi selezionati, dimostrandosi il farmaco più frequentemente coinvolto nelle

interazioni pianta medicinale-farmaco (Gohil e Patel, 2007).

5.2 POSSIBILI MECCANISMI DI INTERAZIONE PIANTE MEDICINALI-WARFARIN

I farmaci e i fitoterapici presenti sul mercato possono interagire col warfarin in due modi differenti:

- Alterando la farmacocinetica, ossia influenzando il processo mediante il quale il warfarin è assorbito, metabolizzato e distribuito.
- Alterando la farmacodinamica, ossia interferendo a livello del sito d'azione del warfarin, attraverso la competizione diretta con i recettori VKOR, o a livello dei meccanismi fisiologici.

In entrambi i casi, l'efficacia del farmaco può essere potenziata, con rischio di sanguinamento ed emorragia ed aumento dell'INR, oppure inibita, con rischio di trombosi e diminuzione dell'INR (Ge et al., 2014).

5.2.1 Interferenze farmacocinetiche

- Interferenza con l'assorbimento del warfarin

La diffusione passiva è il mezzo principale sfruttato dal warfarin per attraversare le membrane biologiche. Alcune erbe, tra cui l'aloe, l'ipomea, la cascara e il rabarbaro, sono in grado di legarsi al farmaco e influenzare il suo assorbimento (Nutescu et al., 2006).

- Interferenza con il legame alle proteine plasmatiche del warfarin

Il 99% del warfarin assorbito si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Una causa di interazione tra erbe e warfarin potrebbe essere la competizione da parte del fitoterapico per il legame proteico, così da influenzare

la concentrazione plasmatica del farmaco (Harder e Thürmann, 1996). La salvia cinese, o i suoi componenti, possono alterare la distribuzione del warfarin. Il danshinone IIA, il principale componente di questa pianta, potrebbe legarsi competitivamente all'albumina e quindi inibire il legame del warfarin: il legame proteico ridotto può così provocare una sovra-anticoagulazione a causa della maggior concentrazione ematica di farmaco (Liu et al., 2008).

- Interferenza con il metabolismo del warfarin

Il warfarin è metabolizzato principalmente dal CYP450 (Kaminsky e Zhang, 1997); degli isoenzimi che compongono la famiglia del citocromo, il CYP2C9 è quello che concorre maggiormente alla metabolizzazione dell'S-warfarin. I fitoterapici che hanno effetto sul CYP450, ed in particolare sul CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 o CYP2C19, influenzano la concentrazione plasmatica del warfarin (Greenblatt e von Moltke, 2005)

5.2.2 Interferenze farmacodinamiche

- Interferenza con l'aggregazione piastrinica

L'aggregazione piastrinica è il primo passo verso la coagulazione del sangue. Una sua riduzione può inibire la sintesi del trombossano (Bone, 2008) e interferire con la coagulazione, diminuendola e prolungando i tempi di sanguinamento (Liao e Li, 1997). Alcune piante (quali il ginkgo) hanno mostrato la capacità di ridurre l'aggregazione piastrinica inibendo il legame tra il fattore di attivazione dell'aggregazione piastrinica e il suo recettore a livello della membrana piastrinica (Smith et al., 1996; Kodulo et al., 2002).

- Interferenza con la sintesi della vitamina K

In vivo, la vitamina K può essere assunta per via esogena dai cibi oppure può essere sintetizzata dall'organismo a livello intestinale. La vitamina K ridotta è

fondamentale per l'attivazione di alcuni fattori della coagulazione, tra cui il II, VII, IX, X, che sono proteine dipendenti dalla vitamina K (Josic et al., 2003). Alcune piante, come il *Thymus vulgaris* e l'*Allium sativum* possono bloccare la sintesi della vitamina K da parte della flora batterica intestinale (Rahimi et al., 2011), migliorando quindi l'effetto del warfarin. Inoltre, diverse piante, come il tè verde, possono contenere grandi quantità di vitamina K e causare interferenza di tipo antagonista con l'anticoagulante orale (Booth et al., 1993).

- Interferenza col ciclo della vitamina K

Oltre alla sintesi intestinale e all'assunzione esogena attraverso il cibo, la principale fonte endogena di vitamina K ridotta nell'organismo è il ciclo della vitamina K (Stafford, 2005). Alcune preparazioni, come quelle a base di estratti di corteccia di Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*), un albero originario dell'America Latina, interessano enzimi chiave di questo ciclo, come la VKOR, regolando la quantità di vitamina K *in vivo* e interagendo quindi con l'anticoagulante orale (Preusch e Suttie, 1984). Il warfarin è un derivato sintetico del dicumarolo che, a sua volta, deriva dalla cumarina (Hoult e Payá, 1996). Sebbene la cumarina non goda di alcuna proprietà anticoagulante, si trasforma nel dicumarolo, l'anticoagulante naturale, ad opera di diverse specie di funghi (Hoult e Payá, 1996). Pertanto, piante contenenti cumarina, o suoi derivati, quali boldo, fieno greco o salvia cinese, possono mostrare effetti anticoagulanti simili a quelli dei farmaci di sintesi, come il warfarin. La somministrazione concomitante di warfarin con queste erbe può, pertanto, presentare un ulteriore rischio di sanguinamento (Ge et al., 2014).

- Interferenza con la cascata della coagulazione

Il complesso processo della coagulazione coinvolge numerose differenti proteine chiamate fattori di coagulazione (fattori I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII,

XIII, proteina C e trombomodulina) (Josic et al., 2003; Stafford, 2005). Alcune erbe, per esempio la salvia cinese, possono influenzare l'espressione di trombomodulina (Shi et al., 2007), cambiando *in vivo* la coagulazione del sangue, ed interagendo quindi col warfarin.

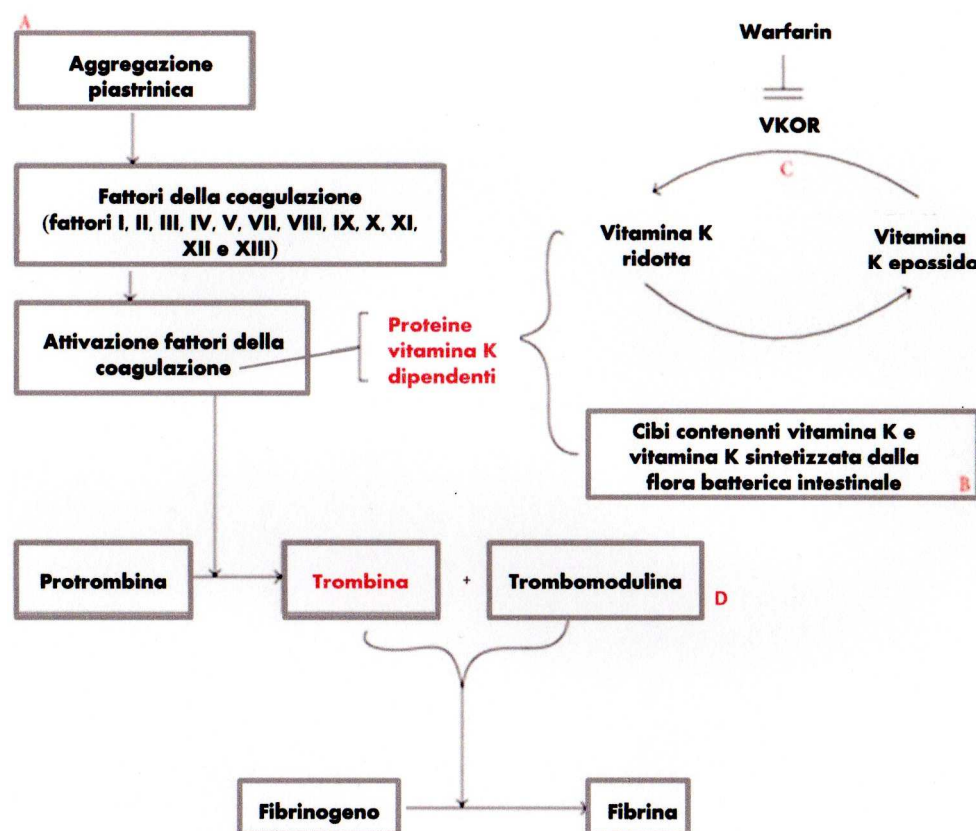


Figura 5.3: Illustrazione schematica dei potenziali meccanismi farmacodinamici nelle interazioni tra warfarin e erbe (Ge et al., 2014)

5.3 INTERAZIONI TRA ANTICOAGULANTI ORALI E PIANTE MEDICINALI IN ITALIA

Nel 2011 Paoletti et al. hanno condotto una valutazione del database italiano creato dall'ISS che registra le segnalazioni di sospette ADRs ai prodotti di origine

vegetale. L'indagine ha permesso di identificare i diversi casi di sospette interazioni tra anticoagulanti orali e prodotti a base di piante officinali verificatesi tra il 2002 e il 2009. I casi riscontrati sono stati 12, dei quali 7 erano casi di riduzione dell'efficacia degli anticoagulanti (riduzione dell'INR) e 5 erano casi di aumento di efficacia (aumento dell'INR). Alcune delle segnalazioni hanno confermato quanto già pubblicato in passato in letteratura (riduzione dell'INR con ginseng e aumento con arnica), mentre altre erano in contrasto (riduzione dell'INR con aloe, papaya e mirtillo, piante che erano state in passato associate soltanto ad un incremento dell'INR).

- Riduzione dell'effetto anticoagulante

I sette casi che hanno mostrato una significativa riduzione dell'INR riguardavano pazienti in terapia cronica con warfarin ($n = 3$) e acenocumarolo ($n = 4$) e prodotti naturali contenenti aloe, ginseng rosso, papaya, mirtillo nero e olio di pesce. La sospensione di tali preparati e l'aumento della dose di AVK hanno portato alla normalizzazione dell'INR.

In particolare, il caso dell'interazione tra un preparato casalingo di aloe e warfarin non è supportato da alcuna precedente documentazione scientifica, tuttavia è noto che le piante contenenti antrachinoni, come l'aloe, possono influenzare l'assorbimento dei farmaci attraverso un aumento della velocità di svuotamento gastro-enterico, diminuendo la loro biodisponibilità. Tale episodio, però, sembra in contrasto con la letteratura che riporta gli effetti antipiastrinici della pianta dovuti al suo contenuto di salicilati: è noto un caso di sanguinamento dopo somministrazione di estratto di aloe in associazione con sevoflurano, un farmaco, anch'esso, ad attività antipiastrinica (Lee et al, 2004).

Un altro *case report* riporta l'abbassamento dell'INR dovuto alla possibile interazione tra acenocumarolo e ginseng rosso. Tale effetto è confermato da un

precedente episodio di INR ridotto dopo somministrazione della stessa pianta con warfarin (Rosado, 2003); il meccanismo di questa interazione potrebbe essere dovuto ad una induzione degli enzimi del CYP450, portando quindi ad una riduzione dell'effetto anticoagulante del farmaco; la questione, tuttavia, è ancora controversa (Paoletti et al., 2011).

Una riduzione dell'effetto anticoagulante è stata osservata in un paziente che assumeva, in concomitanza con warfarin, una preparazione a base di lievito fermentato di papaya; un altro caso di riduzione dell'effetto farmacologico è stato osservato in un paziente, in terapia con acenocumarolo, che assumeva un estratto dello stesso frutto. Tuttavia, l'assunzione della papaya è stata associata in precedenza con un aumento dell'effetto del warfarin attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (Izzo et al., 2005).

In un altro caso, la riduzione dell'INR si è verificata dopo assunzione di warfarin e succo concentrato di mirtillo. Non sono stati riscontrati casi simili in letteratura e la riduzione dell'attività dell'anticoagulante è stata inaspettata, in quanto gli antocianosidi del mirtillo, avendo proprietà antiaggreganti piastrinici, avrebbero dovuto aumentare il rischio di sanguinamento quando co-somministrati con farmaci anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici (Paeng et al., 2007).

È stato riportato un ulteriore caso di riduzione dell'INR dopo la co-assunzione di un integratore alimentare contenente diverse vitamine (C, E, A) e olio di pesce con acenocumarolo. Secondo la letteratura disponibile, i suoi componenti avrebbero dovuto promuovere un aumento dell'INR invece di una riduzione. Infatti, la vitamina A in dosi elevate prolunga il tempo di protrombina e induce sanguinamento in soggetti trattati con warfarin, anche se questa considerazione si basa su pochi *case report* e su un meccanismo d'azione non ancora ben chiarito (Reuters, MICROMEDEX®). Stesso discorso per la vitamina E e per l'olio di pesce che sembrano influenzare l'aggregazione piastrinica e/o i fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (Buckley et al., 2004).

Una riduzione dell'effetto anticoagulante, infine, è stata osservata durante la co-somministrazione di acenocumarolo e un integratore dietetico contenente tè verde e altri estratti di erbe. L'abbassamento dell'INR, presumibilmente, è stato causato dai contenuti in vitamina K del tè verde (abbondante soprattutto negli estratti concentrati) che potrebbero aver direttamente antagonizzato l'effetto dell'anticoagulante (Cheng, 2007).

- Aumento dell'effetto anticoagulante

I cinque casi riportati nel database italiano delle sospette ADRs a prodotti naturali che riportavano un aumento dell'efficacia del farmaco anticoagulante con innalzamento dei valori di INR, riguardavano tutti pazienti in terapia con warfarin.

Due casi si riferivano al consumo di arnica, assunta da un paziente sotto forma di compresse, da un altro sotto forma di pomata. Entrambe le preparazioni sono state impiegate per il trattamento di una mialgia (Paoletti et al., 2011). Per l'episodio di sanguinamento e l'elevato innalzamento dell'INR riportato da una donna di 77 anni che ha utilizzato la pomata omeopatica a base di arnica, è stata necessaria l'ospedalizzazione (Gallo e Vannacci, 2011). Dopo dechallenge e un trattamento con vitamina K, i valori di INR sono tornati nel range terapeutico. È noto che l'arnica montana contiene cumarine che possono interferire con gli anticoagulanti orali, ma non era stata ancora descritta un'interazione con il prodotto assunto per via topica; gli autori ipotizzano un assorbimento sistemico dei principi attivi dal sito di applicazione, con un'interazione di tipo farmacodinamico (Reuters, MICROMEDEX®).

In altri due casi (due pazienti di 64 e 73 anni) l'aumento dell'INR si è verificato dopo l'assunzione concomitante di warfarin e *Boswellia serrata*, preparato naturale assunto da entrambi gli uomini per il trattamento del dolore da

osteoartrosi. È stata la prima volta che, secondo Paoletti et al., venivano segnalate interferenze simili tra anticoagulanti orali e prodotti a base di *Boswellia*, un fitoterapico finora considerato sicuro in termini di interazioni con farmaci di questa classe. In entrambi i casi, il recupero completo si è ottenuto dopo dechallenge. Il meccanismo alla base di questa interazione è sconosciuto, anche se è stato recentemente dimostrato che gli acidi boswellici sono capaci di inibire la lipossigenasi e di interferire direttamente con la COX-1 (Siemoneit et al., 2008). È noto infatti che i farmaci inibitori delle ciclossigenasi (come ad esempio l'acido acetilsalicilico) sono capaci di interagire con il warfarin provocando un aumento del rischio di sanguinamento, proprio a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, mediata dall'inibizione irreversibile della COX-1 (anche se non accompagnata da una variazione dell'INR). Inoltre, diverse specie di *Boswellia* (compresa la *Boswellia serrata*) potrebbero inibire il CYP2C19, CYP3A4 e CYP2C9, gli isoenzimi più importanti nella metabolizzazione dell'S-warfarin, aumentandone probabilmente l'attività (Frank e Unger, 2006).

Un aumento dell'INR è stato riportato anche in un paziente che stava assumendo tre prodotti a base di numerosi ingredienti naturali, compresa la *boswellia*. Alcune degli ingredienti assunti contenevano derivati cumarinici, ma l'elevato numero dei componenti presenti nei preparati ha reso difficile l'identificazione dei possibili responsabili dell'interazione.

5.4 INTERAZIONI TRA *GINKGO BILOBA* E ANTICOAGULANTI / ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

5.4.1 IL *GINKGO BILOBA* E IL SUO MECCANISMO D'AZIONE

Il *Ginkgo biloba* riveste un notevole interesse come pianta medicinale: è infatti

una delle specie maggiormente studiate ed utilizzate in fitoterapia e il suo uso si va sempre più diffondendo anche per il largo consenso di cui godono attualmente le terapie naturali.

Preparati a base di ginkgo sono oggi ampiamente impiegati in una serie di disturbi vascolari sia periferici, come la trombosi venosa degli arti inferiori (Bauer, 1994) e le arteriopatie croniche ostruttive periferiche (*claudicatio intermittens*) (Spignoli et al., 1999), che centrali, come l'insufficienza cerebrovascolare del settore carotideo (deficit dell'attenzione e della memoria in soggetti normali, o in pazienti affetti da demenza senile, quali il morbo di Alzheimer) (Curtis-Prior et al., 1999; Le Bars et al., 1997; Weinmann et al., 2010) e vertebrale (disturbi neurosensoriali quali vertigini, ronzii auricolari, disturbi vestibolari). Viene, inoltre, impiegato in numerose condizioni, quali sindrome premestruale e asma bronchiale. Le proprietà su cui si basa il suo impiego riguardano principalmente un effetto di protezione sull'endotelio vascolare e un'attività regolatoria del flusso ematico che favorisce la circolazione periferica e cerebrale, un'attività antiaggregante piastrinica, un'azione antiallergica (Spignoli et al., 1999) e radical scavenger (Menniti-Ippolito et al., 2003).

I componenti principali estratti dal *Ginkgo biloba* sono rappresentati dai ginkgolidi (A, B C, J ed M), dal bilobalide – chimicamente tutti lattoni terpenici – e dai ginkgoflavonglicosidi. Nelle foglie sono inoltre presenti polisaccaridi e minime quantità di acidi ginkgolici (Spignoli et al., 1999).

Le sostanze più importanti dal punto di vista farmacologico sono i flavonoidi e i lattoni terpenici (ginkgolidi e bilobalide) (De Feudis, 1991; Boralle et al., 1988) (figura 5.2).

Per effetto di questi componenti, il *Ginkgo biloba* si è dimostrato in grado di ridurre l'aggregazione piastrinica (Rosenblatt e Mindel, 1997); infatti, i ginkgolidi e il bilobalide sono dei potenti e selettivi inibitori del PAF, (Platelet Activating Factor), fattore attivante le piastrine, un mediatore chimico proinfiammatorio che

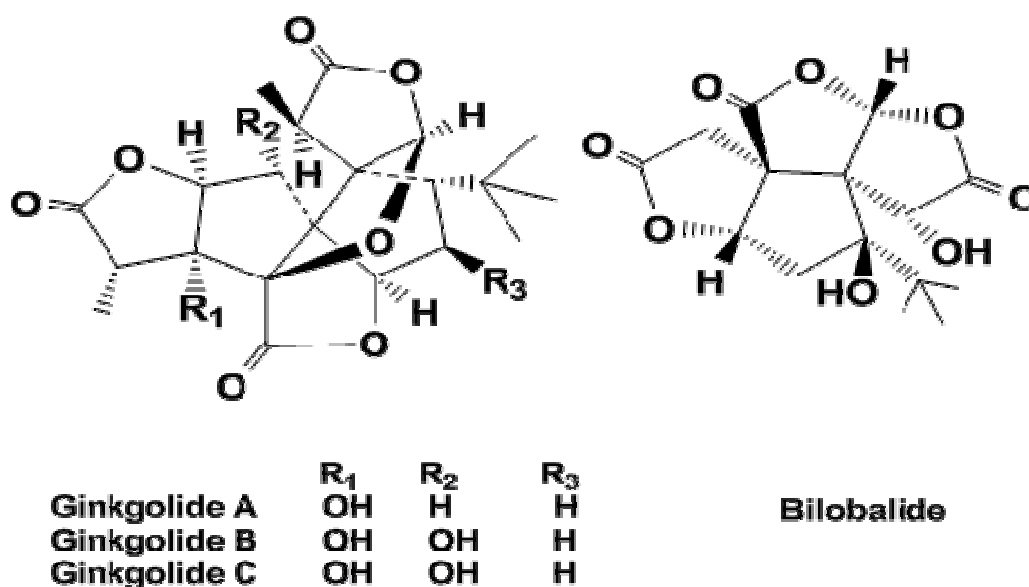


Figura 5.4: struttura dei principali componenti del Ginkgo: ginkgolidi A, B e C e bilobalide

svolge un ruolo di primaria importanza nella patogenesi di diverse condizioni patologiche, quali l'asma bronchiale, lo shock, l'ischemia cardiaca e cerebrale, l'anafilassi, il rigetto di trapianti, alcune malattie renali e del SNC (Braquet e Hosford, 1991). Il ginkgolide B, soprattutto, si è dimostrato capace di ridurre l'aggregazione piastrinica spiazzando il PAF dai suoi siti di legame, e riducendo in tal modo la coagulazione del sangue (Smith et al., 1996; Kudolo et al., 2002).

5.4.2 CASE REPORT RIGUARDANTI EPISODI DI SANGUINAMENTO DOPO USO DI GINKGO

Sono stati segnalati alcuni casi di sanguinamento spontaneo in soggetti che assumevano preparati a base di estratti di ginkgo; la prima segnalazione è avvenuta nel 1996, dove veniva riportato un caso di ematoma subdurale bilaterale manifestatosi dopo assunzione per due anni di un estratto di ginkgo

(Rowin e Lewis, 1996); gli autori imputarono il ginkgo come il possibile responsabile dell'episodio emorragico. A questo si susseguirono altri 20 casi di sanguinamento, riassunti nella seguente tabella:

Paziente (età e sesso)	Dose di Ginkgo (mg/die), identità del prodotto	Durata del trattamento con ginkgo	Farmaci co-somministrati/possibili fattori concomitanti	Evento avverso	Referenza
33, F	120, NR	2 anni	Paracetamolo, ergotamina/cafeina	Ematoma subdurale bilaterale	Rowin e Lewis, 1996
72, F	150, NR	6-7 mesi	NR	Ematoma subdurale	Gilbert, 1997
70, M	80, Ginkoba (EGb761)	1 settimana	Aspirina (325 mg/die)	Ifema spontaneo	Rosenblatt e Mindel, 1997
61, M	120-160, NR	Più di 6 mesi	Non dichiarato	Emorragia subaracnoidea, prolungato tempo di sanguinamento	Vale, 1998
78, F	NR	2 mesi	Ipertensione, warfarin (5 anni, dosaggio NR)	Aprassia, emorragia parietale sinistra	Matthews, 1998
34, M	NR	NR	Colecistectomia laparoscopica	Sanguinamento post-operatorio	Fessenden et al., 2001
69, M	253.4, NR	“anni”	Lisinopril, gliburide, rofecoxib. Ipertensione, trauma cranico	Ematoma subdurale	Hoffman, 2001
56, M	120, NR	18 mesi	Non dichiarato	Emorragia cerebrale	Benjamin et al., 2001
78, M	150, sconosciuto	6 mesi	Caduta	Ematoma subdurale	Miller e Freeman, 2002
65, M	600, Ginkgor Fort	8 settimane	Non dichiarato	Ifema spontaneo	Schneider et al., 2002
75, M	80, NR	1 mese	NR	Ematoma cerebrale	Gancia et al., 2002
59, M	NR	NR	Trapianto di fegato, cirrosi, conta piastrinica bassa, aspirina (81 mg/die)	Ematomi periepatici multipli e successivamente emorragia vitreale	Hauser et al., 2002
65, F	120, NR	2 anni	Non dichiarato	Emorragia retrobulbare	Fong e Kinnear, 2003
71, M	80, Gingium	2.5 anni	Ibuprofene (600 mg/die) per 4 settimane	Emorragia verebrale (fatale)	Meisel et al., 2003
73, M	75, NR	6-7 mesi	Vitamina E	Ecchimosi a mani e braccia, epistassi, sanguinamento emorroidale	Bent et al., 2005
78, F	NR	5 mesi	Non dichiarato	Emorragia vitreale	MacVie e Harney, 2005
75, F	80, Gingium	2 anni	Operazione chirurgica	Sanguinamento post-operatorio	Yagmur et al., 2005
65, M	NR	NR	Operazione chirurgica, diclofenac (dosaggio NR)	Sanguinamento post-operatorio	Jayasekera et al., 2005
77, F	120, NR	NR	Operazione chirurgica, aspirina (dosaggio NR)	Sanguinamento post-operatorio	Bebbington et al., 2005
53, F	160, NR	NR	Operazione chirurgica	Sanguinamento post-operatorio	Destro et al., 2005
51, F	160, NR	NR	Operazione chirurgica	Sanguinamento post-operatorio	Destro et al., 2005
NR= Non Riportato					

Tabella 5.1: case report di sanguinamenti spontanei dopo assunzione di ginkgo

In 7 di questi casi il sanguinamento si è verificato in presenza di una terapia concomitante con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti: un caso con warfarin, 3 casi con aspirina, e altri 3 con FANS. Tra questi, un *case report*, riferito ad un paziente di 70 anni con una storia di bypass coronarico, già in trattamento con aspirina (325 mg al giorno per 3 anni), riporta un'emorragia spontanea all'occhio destro in seguito all'uso concomitante di un estratto di *Ginkgo biloba* (Rosenblatt e Mindel, 1997). Un gravissimo *case report*, invece, si riferisce ad un'emorragia cerebrale fatale in un paziente di 71 anni sottoposto a trattamento concomitante di un estratto di ginkgo (40 mg, due volte al giorno, preso per più di due anni per il trattamento di episodi saltuari di vertigini) e ibuprofene (600 mg al giorno, preso per 4 settimane per l'osteoartrite). Dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento con l'antinfiammatorio, si è verificato l'episodio emorragico, seguito da coma e successivo decesso (Meisel et al., 2003). Il solo *case report* che riguardava un episodio emorragico in seguito a co-somministrazione di warfarin e ginkgo, è riferito da Matthews, sulla rivista *Neurology*: è il caso di una donna di 78 anni in terapia con warfarin da 5 anni (dosaggio non specificato) che, a seguito di un intervento di bypass coronarico, aveva assunto *Ginkgo biloba* (dosaggio non specificato). Dopo due mesi dall'inizio del trattamento con ginkgo, la paziente ha cominciato a soffrire di aprassia e disturbi cognitivi. Una tomografia computerizzata ha rivelato un'emorragia parietale sinistra. Le facoltà cognitive della paziente migliorarono dopo un mese di riabilitazione e sospensione del fitoterapico. Alla luce di questo, Matthews ipotizzò il contributo del ginkgo all'episodio emorragico (Matthews, 1998) e, come lui, anche altri autori (Rowin e Lewis, 1996).

5.4.3 MECCANISMI DI INTERAZIONE TRA GINKGO E WARFARIN

L'inibizione del PAF da parte del ginkgolide B è il motivo per cui si teme che l'associazione del ginkgo al trattamento con antiaggreganti/anticoagulanti (come aspirina, ibuprofene e warfarin) possa accentuare il rischio emorragico legato all'assunzione di questi ultimi (Chavez et al., 2006).

A sostegno di questa tesi sono stati condotti studi sull'azione del ginkgo a livello degli isoenzimi del CYP450, che hanno evidenziato un ulteriore meccanismo di interazione su base farmacocinetica: è risultato che la frazione dei flavonoidi avesse maggiori effetti inibitori sugli enzimi epatici rispetto ai lattoni terpenici e che tali effetti scomparissero rapidamente alla sospensione del prodotto (Gaudineau et al., 2004; von Moltke et al., 2004). Studi *in vitro* e su topi hanno dimostrato effetti inibitori del ginkgo sugli isoenzimi CYP2D6, CYP2E1, CYP1A2, e soprattutto sul CYP2C9, quello maggiormente coinvolto nel metabolismo del warfarin, senza però riuscire a chiarire del tutto l'effetto della pianta sul CYP3A4, dopo che alcuni studi *in vitro* si sono rivelati clinicamente irrilevanti (Mohutsky e Elmer, 2000; Sugiyama et al., 2004; Etheridge et al., 2007; Hellum e Nilsen, 2008). Secondo questi studi la co-somministrazione dell'anticoagulante con l'estratto di ginkgo comporterebbe un aumento dei livelli del farmaco e, di conseguenza, una maggiore azione anticoagulante. Tuttavia, nuovi studi sembrano contraddire questa convinzione, rendendo ancora più difficoltosa la comprensione dei meccanismi di questa possibile interazione. In contrasto con i suddetti risultati, infatti, è stato recentemente dimostrato, attraverso uno studio preclinico su modello animale, che l'estratto di ginkgo, somministrato insieme al warfarin, è stato capace di attenuare l'effetto anticoagulante del farmaco attraverso l'induzione di vari tipi di enzimi epatici, tra cui l'S-warfarin idrossilasi, e il bilobalide è risultato essere il componente ad azione induttrice più potente, mentre il ginkgolide B non ha mostrato alcuna

influenza sulla coagulazione del sangue *in vivo* (Taki et al, 2012).

Inoltre, trial clinici suggeriscono che il fitoterapico non aumenti l'effetto del farmaco in pazienti che hanno un INR stabile né la coagulazione in soggetti sani: in uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-crossover in 24 pazienti trattati con warfarin, una somministrazione concomitante di *Ginkgo biloba* (100 mg al giorno per 4 settimane), non ha alterato l'INR o la dose terapeutica necessaria di warfarin, quando confrontato col placebo (Engelsen et al., 2002); in un altro studio clinico condotto su soggetti sani (n=12), volto ad analizzare l'effetto di due comuni erbe medicinali, ginkgo e ginseng, sulla farmacocinetica e farmacodinamica del warfarin e l'effetto indipendente di queste erbe sullo stato di coagulazione, si è evidenziato che le due piante, somministrate a dosi raccomandate e standardizzate, come l'EGb 761 nel caso del ginkgo, non hanno apportato significativi effetti sulla coagulazione (INR e aggregazione piastrinica), né sulla farmacocinetica e farmacodinamica dell'anticoagulante orale (Jiang et al., 2005). Altri due studi, uno condotto su volontari sani (Wolf, 2006), l'altro su 15 volontari anziani (DeLoughery et al., 2002), non hanno riscontrato effetti significativi sull'emostasi da parte dell'EGb 761 quando co-somministrato con aspirina. Alla luce di questi studi risulta difficile stabilire la casualità dell'interazione farmacologica riscontrata nei case report, la cui qualità di documentazione è, tra l'altro, molto bassa. Solo in un *case* è coinvolto l'estratto EGb 761, mentre negli altri casi sono stati usati, presumibilmente, anche estratti di ginkgo con profili fitochimici diversi da quello standardizzato; questo potrebbe spiegare un grado di sicurezza meno favorevole in termini di sanguinamento. Inoltre, l'uso protratto del preparato vegetale, come documentato in molti dei casi, potrebbe suggerire un effetto cumulativo nel tempo. Tutte considerazioni, queste, che potrebbero far pensare a una possibile reazione di natura idiosincrasica, relativamente rara e ad una sopravvalutazione del rischio di interazione tra farmaci anticoagulanti e antiplastrinici (Bone, 2008).

CAPITOLO SESTO

INTERAZIONI TRA FANS E PIANTE MEDICINALI

L'uso concomitante di FANS e piante medicinali (spesso appartenenti alla tradizione cinese) è diventato molto frequente, assumendo una dimensione sempre più globale. Le ragioni di un fenomeno in simile ascesa vanno ricercate non solo nella popolarità che le medicine alternative e complementari, tra cui la fitoterapia, stanno riscuotendo da 20 anni a questa parte nei paesi occidentali, ma anche nel fatto che sia i FANS che le piante medicinali condividono indicazioni terapeutiche analoghe, soprattutto come antinfiammatori. Sia gli uni che le altre, inoltre, sono considerati prodotti sicuri e che ben si prestano all'automedicazione, sottovalutandone però, in questo modo, i potenziali effetti collaterali ed eventuali interazioni farmacologiche. La possibilità di una somministrazione simultanea deriva anche dalla presenza sul mercato di prodotti adulterati: in una serie di medicinali naturali cinesi sono stati trovati FANS non dichiarati in etichetta, come diclofenac, acido mefenamico, indometacina; in tal caso l'associazione è inconsapevole e quindi ancor più rischiosa.

L'aumento di possibilità di co-somministrazione di queste due realtà terapeutiche, tuttavia, non è supportato dalla presenza di informazioni ben precise circa le loro interazioni. Fong et al. (2014) hanno selezionato numerosi articoli scientifici (n=364) sull'argomento, al fine di fornire una sintesi informativa circa la capacità delle piante medicinali cinesi di modulare la farmacocinetica, gli effetti terapeutici e collaterali dei FANS.

Da tali articoli, in particolare, risultava che, su un totale di 262 piante medicinali cinesi trattate

- più della metà (66%) ha alleviato gli eventi avversi
- l'8,8% ne ha modificato la farmacocinetica

- il 7,3% ne ha potenziato gli effetti terapeutici
- il 6,9% non ha interferito in alcun modo
- solo lo 0,8% ne ha peggiorato gli eventi avversi

6.1 MODULAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI INDOTTI DAI FANS

La maggior parte delle piante medicinali (n=174) ha esercitato effetti protettivi contro le ulcere gastrointestinali indotte da vari FANS, uno dei più comuni effetti collaterali causati da questa classe farmaceutica; solo nove di queste non hanno alterato tale effetto avverso.

Alcuni di questi prodotti naturali, quali *Acanthus ilicifolius* (Mani Senthil Kumar et al., 2012), *Capsicum frutescens* (Das et al., 2008) e *Emblica officinalis* (Sairam et al., 2002), hanno avuto attività antisecretoria, riducendo in tal modo fattori offensivi quali la secrezione acida gastrica e l'attività della pepsina. Altri hanno migliorato i fattori difensivi, quali la secrezione di muco e la durata della vita delle cellule mucosali, ad esempio, *Capsicum frutescens* (Das et al., 2008), *Chenopodium album* (Kim e Jeong, 2011) e *Emblica officinalis* (Sairam et al., 2002). Per altre piante sono stati proposti meccanismi multipli sulle attività citoprotettive e/o antisecretorie, tra cui: i) effetto antiossidante ed effetto radical scavenger, ad esempio, *Acanthus ilicifolius* (Mani Senthil Kumar et al., 2012) e *Rubus coreanus* (Kim et al., 2011); ii) effetto antagonista sull'istamina, ad esempio, *Ocimum basilicum* (Singh, 1999) e *Bryophyllum pinnatum* (Adesanwo et al., 2007); iii) effetto di potenziamento della sintesi delle prostaglandine, ad esempio, *Phyllanthus emblica* (Chatterjee et al., 2012); iv) riduzione dell'attività della ossido nitrico sintasi inducibile da parte della mucosa, ad esempio, *Zingiber officinale* (Wang et al., 2011) e *Phyllanthus emblica* (Chatterjee et al., 2012); v) effetto agonista sul recettore della somatostatina, ad esempio, *Momordica*

cochinchinensis (Jung et al., 2013); e vi) attività stimolante sulla tiroide, ghiandola in grado di promuovere la proliferazione delle cellule e la sintesi di acidi nucleici e proteine, ad esempio, *Commiphora molmol* (Al-Harbi et al., 1997). Inoltre, alcune piante, quali *Bombax malabaricum* (Jagtap et al., 2011) e *Rubia cordifolia* (Pawar et al., 2011) hanno ridotto l'enterocolite causata da FANS attraverso la loro attività anti-infiammatoria.

La nefrotossicità indotta da consumo di FANS è un evento avverso raro, ma grave. Colpisce meno del 2% dei consumatori di FANS (Barkin e Buvanendran, 2004), soprattutto persone sensibili come anziani, pazienti con malattie epatiche o consumatori cronici di tali farmaci che possono presentare una riduzione del flusso plasmatico renale e della velocità di filtrazione glomerulare, o incrementi nei valori di creatinina sierica e urea azotata (Barkin e Buvanendran, 2004). Poiché è stato dimostrato che anche alcune piante medicinali cinesi possano causare lesioni renali acute (Isnard Bagnis et al., 2004; Jha e Rathi, 2008), gli eventuali effetti sulla funzionalità renale da parte della co-somministrazione di FANS e piante cinesi meritano attenzione.

Nell'analisi degli autori sono stati evidenziati due *case report* che hanno descritto un potenziamento della nefrotossicità indotta dai FANS dopo somministrazione di piante cinesi: il primo *case report* riguarda una donna di 23 anni che, dopo un prolungato uso di pillole dimagranti a base di erbe cinesi contenenti un derivato antrachinonico estratto da *Rheum palmatum*, ha sviluppato un'insufficienza renale acuta dopo somministrazione concomitante di diclofenac (Kwan et al., 2006). Nel secondo *case report*, una donna di 51 anni ha sviluppato nefrite interstiziale acuta a seguito di ingestione prolungata di pillole a base di *Tung-Shueh* (formulazione utilizzata in Cina per il trattamento dell'infiammazione e del dolore in patologie artrosiche) adulterato con acido mefenamico (Abt et al., 1995). Di contro, 5 piante cinesi hanno mostrato di ridurre la nefrotossicità indotta da FANS negli animali. Tra queste, l'*Hypericum perforatum* ha alleviato la lesione renale acuta indotta da

indometacina nei ratti (Ozdemir et al., 2012), mentre *Anredera cordifolia* ha migliorato le funzioni renali dei ratti con insufficienza renale indotta da piroxicam più gentamicina (Sukandar et al., 2011). Entrambi gli effetti sono attribuibili alle attività antiossidanti delle due piante.

Per quanto concerne l'epatotossicità, sono stati registrati numerosi casi di anomalie asintomatiche delle funzioni epatiche o, ancor peggio, danni epatici che hanno richiesto ospedalizzazioni, fino a conseguenze più gravi come il trapianto o la morte dei pazienti che facevano uso ricorrente di FANS (Rubenstein e Laine, 2004; Lacroix et al., 2004). La letteratura riporta anche casi di epatotossicità indotta dalle piante medicinali cinesi (Yuen et al., 2006). Tuttavia, nell'indagine condotta da Fong et al., i sei articoli che trattavano la modulazione da parte dei preparati cinesi degli eventi avversi epatici indotti dai FANS nei modelli animali, riportavano che le sei piante analizzate hanno attenuato l'evento: la *Woodfordia fruticosa* (Baravalia et al., 2011) ha esercitato effetti protettivi verso l'epatotossicità indotta da ibuprofene nei ratti, probabilmente a causa delle sue azioni antiossidanti; analogamente, *Andrographis paniculata* (Darbar et al., 2009), *Curcuma longa* (Hamza, 2007), *Glycyrrhiza glabra* (Hamza, 2007) e *Vitex negundo* (Mahalakshmi et al., 2010) hanno ridotto l'epatotossicità indotta dal diclofenac nei ratti tramite lo stesso meccanismo.

L'effetto antiaggregante e la tendenza al sanguinamento, frequenti eventi avversi dei FANS non selettivi, quali ibuprofene e diclofenac, possono essere influenzati dalla co-somministrazione di piante medicinali, come riferito nei 5 articoli riportati nella review degli autori: in un *case report*, un uomo di 71 anni, in salute, ha sviluppato una fatale emorragia intracerebrale associata all'uso prolungato di *Ginkgo biloba* in combinazione con ibuprofene (Meisel et al., 2003). In un altro *case report*, un paziente, dopo un intervento di inserimento di protesi totale d'anca, ha avuto un'esperienza di sanguinamento persistente postoperatorio, che è stato associato alla co-somministrazione di *Ginkgo biloba* e aspirina (Bebbington et al.,

2005). Tali interazioni del ginkgo, tuttavia, non sono state riscontrate nei trial clinici, da cui è risultato che la pianta non influenza gli effetti antiplastrinici o i tempi di sanguinamento indotti dall'uso di aspirina (a dosi analgesiche) in volontari e pazienti con arteriopatia periferica, rispettivamente (Wolf, 2006; Gardner et al., 2007). Simili risultati sono stati ottenuti anche per l'*Allium sativum* che non ha modulato gli effetti antiplastrinici del diclofenac (Adelmann et al., 2013).

6.2 MODULAZIONE DELLA FARMACOCINETICA DEI FANS

Dalla ricerca bibliografica degli autori sono risultati numerosi gli articoli che trattavano delle interazioni farmacocinetiche tra FANS e piante medicinali (n=36), da cui è stato possibile trarre le seguenti considerazioni riportate in tabella:

Interazione farmacocinetica	FANS	Pianta medicinale	Effetto farmacologico	Tipo di studio	Referenza
Biodisponibilità orale	Aspirina	Danshen-Gegen (formula)	Aumento	<i>In vivo</i> (ratti)	Zhou et al., 2012
	Aspirina	<i>Capsicum annum</i>	Riduzione	<i>In vivo</i> (ratti)	Cruz et al., 1999
	Ibuprofene	<i>Shao-fu-zhu-yu</i> (decotto)	Aumento	<i>In vivo</i> (ratti)	Su et al., 2013
	Flurbiprofene	<i>Ligusticum chuanxiong</i>	Aumento	<i>In vivo</i> (coniglio)	Zhang et al., 2006b
Concentrazione plasmatica	Ibuprofene	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Aumento	<i>In vivo</i> (ratti)	Dehpour et al., 1995
	Piroxicam	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Aumento	<i>In vivo</i> (ratti)	Zolfaghari et al., 1996
	Acido mefenamico	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Aumento	<i>In vivo</i> (ratti)	Zolfaghari et al., 1996
Attività metabolica	Diclofenac	<i>Crocus sativus</i> (crucina)	Aumento (induzione dell'enzima CYP2C6)	<i>In vivo</i> (ratti)	Dovrtelova et al., 2014

Tabella 6.1: studi in vivo sugli effetti delle piante medicinali sulla farmacocinetica di alcuni FANS

Interazione farmacocinetica	FANS	Pianta medicinale	Effetto farmacologico	Tipo di studio	Referenza
Metabolismo epatico mediato dal CYP2C9	Diclofenac	<i>Allium Sativum</i>	Riduzione (>90%)	<i>In vitro</i> (su epatociti umani)	Ho et al., 2010
		<i>Bu-zhong-yi-qi-tang</i> (formula)	Riduzione (35%)	<i>In vitro</i> (su microsomi epatici umani)	Yao et al., 2012
		<i>Anthriscus sylvestris</i> (deossipodofillotossina)	Riduzione	<i>In vitro</i> (su microsomi epatici umani)	Lee et al., 2010
		<i>Artemisia princeps</i> (eupatilina, jaceosidina)	Riduzione	<i>In vitro</i> (su microsomi epatici umani)	Ji et al., 2010
		<i>Magnolia grandiflora</i> (honokiolo)	Riduzione	<i>In vitro</i> (su microsomi epatici umani)	Jeong et al., 2013
		<i>Scutellaria baicalensis</i> (oroxilina)	Riduzione	<i>In vitro</i> (su microsomi epatici umani)	Kim et al., 2002
		<i>Cinnamomum cassia</i> , <i>Myristica fragrans</i>	Riduzione	<i>In vitro</i> (su isoenzimi CYP2C9 ricombinanti umani)	Kimura et al., 2010
Assorbimento intestinale	Ketoprofene	<i>Cassia acutifolia</i> (Sennosidi A e B)	Aumento	<i>In vitro</i> (su cellule monostrato Caco2)	Laitinen et al., 2007
Permeabilità della pelle	Ibuprofene	<i>Aquilaria agallocha</i> , <i>Atractylodes lancea</i> , <i>Aucklandia lappa</i> , <i>Curcuma wenyujin</i> , <i>Evodia rutaecarpa</i> , <i>Schizonepeta tenuifolia</i> , <i>Notopterygium incisum</i> , <i>Saposhnikovia divaricata</i>	Aumento	<i>In vitro</i> (pelle di ratto)	Luo et al., 2007
		Diclofenac	Aumento	<i>In vitro</i> (pelle di ratto)	Andersen, 2007
		Flurbiprofene	Aumento	<i>In vitro</i> (pelle di ratto)	Charoo et al., 2008
		Flurbiprofene	Aumento	<i>In vitro</i> (pelle di ratto)	Zhang et al., 2006a
		Diclofenac	Aumento	<i>In vitro</i> (celle a diffusione di Franz)	Songkro et al., 2008
		Indometacina	Aumento	<i>In vitro</i> (celle a diffusione di Franz)	Fang et al., 2004
		<i>Ligusticum chuanxiong</i>	Aumento	<i>In vitro</i> (pelle di ratto)	Zhang et al., 2006a

Tabella 6.2: studi *in vitro* sugli effetti delle piante medicinali sulla farmacocinetica di alcuni FANS

Interazione farmacocinetica	FANS	Pianta medicinale	Effetto farmacologico	Tipo di studio	Referenza
Biodisponibilità orale	Aspirina	<i>Tamarindus indica</i>	Aumento	Volontari sani	Mustapha et al., 1996
	Ibuprofene	<i>Tamarindus indica</i>	Aumento	Volontari sani	Garba et al., 2003
Escrezione urinaria	Diclofenac	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Riduzione	Volontari sani	Fakeye et al., 2007
Parametri farmacocinetici	Diclofenac	<i>Ginkgo biloba</i>	Nessun effetto	Volontari sani	Mohutsky et al., 2006
	Flurbiprofene	<i>Ginkgo biloba</i>	Nessun effetto	Volontari sani	Greenblatt et al., 2006
	Ibuprofene	<i>Hypericum perforatum</i>	Nessun effetto	Volontari sani	Bell et al., 2007
	Flurbiprofene	Estratto di piante contenete curcumina (<i>Curcuma longa</i>) e piper (<i>Piper nigrum</i>)	Nessun effetto	Volontari sani	Volak et al., 2013

Tabella 6.3: studi clinici sugli effetti delle piante medicinali sulla farmacocinetica di alcuni FANS

6.3 MODULAZIONE DEGLI EFFETTI TERAPEUTICI DEI FANS

Gli effetti antinfiammatori dei FANS possono essere potenziati grazie alla co-somministrazione di alcune piante medicinali. Ad esempio, in uno studio clinico, l'*Urtica dioica* ha dimostrato di migliorare l'efficacia antireumatica del diclofenac (Chrubasik et al., 1997). In un altro studio controllato randomizzato, la co-somministrazione controllata di diclofenac e *Hu-Zhang-tong-feng* (granuli), durante l'attacco acuto di gotta, ha prodotto un significativo miglioramento delle funzioni fisiologiche, psicologiche e sociali dei pazienti rispetto ai risultati ottenuti nei pazienti trattati con solo diclofenac (Xiao et al., 2012). In uno studio controllato randomizzato, invece, la *Curcuma longa* non ha potenziato l'efficacia antiartritica del diclofenac in pazienti con osteoartrosi del ginocchio (Pinsornsak e Niempoog, 2012).

Risultati di potenziamento dell'attività antinfiammatoria dei FANS da parte di piante medicinali sono stati ottenuti anche in studi su vari modelli animali (*Aloe vera* (Velam et al., 2013), *Calotropis gigantea* (Das et al., 2009), *Ginkgo biloba*

(Abdel-Salam et al., 2004), *Hypericum perforatum* (Kumar et al., 2001), *Ping-Wei-san* (Tiong et al., 2011), *Tridax procumbens* (Das et al., 2009), e *Vitex negundo* (Tandon e Gupta, 2006), *Silybum marianum* (Ashkavand et al., 2012), *Curcuma longa* (Nandal et al., 2009)).

Secondo studi su animali, anche gli effetti antidolorifici dei FANS sembrano essere potenziati dall'uso concomitante di piante medicinali: nei topi, ad esempio, l' *Hypericum perforatum* (Kumar et al., 2001), il *Panax ginseng* (Mitra et al., 1996) e l'olio essenziale di *Valeriana wallichii* (Sah et al., 2010) hanno potenziato l'effetto analgesico periferico dell'aspirina, probabilmente attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, interferendo, così, con il segnale di trasduzione dei nocicettori primari afferenti. Simile meccanismo di azione è stato ipotizzato anche per il potenziamento ad opera del *Clerodendrum inerme* dell'effetto analgesico centrale del diclofenac (Thirumal et al., 2013). Quattro componenti isolati da piante medicinali cinesi, quali la curcumina (da *Curcuma longa*) (Mittal et al., 2009), l'acido ursolico (da *Synurus deltoides*) (Deciga-Campos et al., 2014), l'esperidina (da *Rosmarinus officinalis*) (Martinez et al., 2013; Martinez et al., 2011) e il citrale (da *Cinnamomum insularimontanum*) (Abt et al., 1995), hanno esercitato, nel ratto, effetti analgesici sinergici con diclofenac, ketolorac e naprossene, impiegati nel trattamento del dolore oro-facciale, viscerale, da gotta e nei dolori della zampa posteriore.

Per quanto riguarda la modulazione degli effetti terapeutici antiaggregante, cardiovascolare e cerebrovascolare dei FANS da parte delle piante medicinali, la letteratura riporta studi clinici in cui il *Danshen-Gegen* (formula) (Zhou et al., 2012) e *Rehmannia glutinosa* (Liang et al., 1999) hanno ridotto l'effetto antiaggregante dell'aspirina, mentre il *Nao-xin-tong-jiao-nang* (Chen et al., 2008) e il *Tong-xin-luo-jiao-nang* (Yin et al., 2010), due formule a base di più erbe, ne hanno potenziato l'effetto, rispettivamente, in pazienti con malattie cardiocerebrovascolari e in pazienti con malattia coronarica aspirina-resistente.

Un potenziamento di questo FANS è stato riscontrato anche in studi su animali impiegando *Salvia miltiorrhiza* (Sun et al., 2011) e pillole di *Hua-tuo-zai-zao* (Qu et al., 2013). In uno studio controllato randomizzato, i pazienti con deterioramento cognitivo vascolare trattati con aspirina e *Ginkgo biloba* hanno rivelato un miglioramento del flusso ematico cerebrale e una migliore funzione cognitiva rispetto a quelli trattati con sola aspirina (Zhang e Xue, 2012).

CAPITOLO SETTIMO

INTERAZIONI E REAZIONI AVVERSE DA PRODOTTI NATURALI PER LA PERDITA DEL PESO

Nel mondo, il sovrappeso e l'obesità riguardano circa i due terzi della popolazione adulta, interessando maggiormente i paesi occidentali. Quello dell'obesità, purtroppo, è un fenomeno in allarmante crescita (negli ultimi due decenni è triplicato) (WHO, 2007), e, di conseguenza, aumentano i rischi di sviluppare patologie quali diabete di tipo 2, disturbi cardiovascolari, cancro e disturbi a carico delle articolazioni connesse all'eccesso di grasso corporeo (Key et al., 2002; Field et al, 2001; Kenchaiah et al., 2002). Nei paesi occidentali è in forte aumento il ricorso alle terapie alternative e complementari per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso, a causa dei frequenti insuccessi della medicina tradizionale e di una bassa compliance verso i programmi convenzionali per la gestione del peso. Spesso, vengono addirittura seguite come trattamento di prima scelta (Dietz e Bolton, 2007; Hasani-Ranjbar et al., 2009). Tuttavia, sono ancora pochi gli studi clinici che attestino l'efficacia e la sicurezza di questi prodotti che nella loro etichetta spesso descrivono solo effetti nutrizionali e fisiologici, ignorando le indicazioni terapeutiche, gli effetti nocivi e i rischi di interazione farmacologica (www.salute.gov.it). A tal proposito, è stato condotto uno studio (Pittler e Ernst, 2004) volto a valutare l'efficacia degli integratori alimentari utilizzati nella riduzione del peso; dall'analisi di rigorosi trial clinici randomizzati e in doppio-cieco, reviews e metanalisi è risultato che le prove di efficacia per la maggior parte dei prodotti esaminati (preparati ayurvedici, chitosano, cromo picolinato, *Ephedra sinica*, *Garcinia cambogia*, glucomannano, gomma di guar, idrossi-metil butirato, *Plantago psyllium*, piruvato, yerba Mate, yohimbina) non sono convincenti, confermando i risultati di precedenti review (Allison et al.,

2001). Sono stati invece evidenziati gli eventi avversi riscontrati dall'utilizzo di questi preparati: per il chitosano quelli maggiormente segnalati sono stati disturbi gastro-intestinali (Wuolijoki et al., 1999; Schiller et al., 2001; Pittler et al., 1999; Ho et al., 2001), gonfiore ai polsi e alle caviglie e mal di testa (Wuolijoki et al., 1999). Anche per la gomma guar sono stati riscontrati disturbi gastrointestinali, gravi per il 3% dei pazienti dei trial clinici inclusi nella metanalisi (Pittler e Ernst, 2001), dove inoltre è stato evidenziato come tale prodotto possa causare interazioni farmacologiche, quali potenziamento degli effetti dell'insulina e riduzione dell'assorbimento dei contraccettivi orali (Hänsel et al., 1992).

L'utilizzo di yohimbina ha causato disturbi del sonno, nervosismo, mal di testa e antralgia (Sax, 1991).

Dalla metanalisi degli autori non sono risultati evidenti eventi avversi da uso di cromo picolinato, un sale a base di cromo trivalente, utilizzato nelle preparazioni dimagranti con lo scopo di migliorare la perdita di peso, aumentare la massa magra e/o migliorare il controllo glicemico (Cerulli et al., 1998); tuttavia, l'integratore è stato oggetto di numerosi studi circa le sue potenzialità mutagene (Stearns et al., 1995), possibilità smentite da successivi esperimenti su topi (Anderson et al., 1997) e su DNA umano (Kato et al., 1998). Più recentemente, uno studio a lungo termine della National Toxicology Program non ha osservato lesioni maligne riferibili al trattamento con cromo picolinato, sebbene non sia stato possibile trarre una conclusione definitiva sul potenziale genotossico dell'acido picolinico (National Toxicology Program, 2010).

Un discorso a parte circa l'efficacia va fatto per l'*Ephedra sinica*, conosciuta anche con il nome cinese Ma-huang, e gli integratori alimentari che contengono efedrina. La pianta medicinale è risultata efficace nel promuovere una perdita di peso a breve termine, non priva però di effetti avversi (disturbi cardiaci quali aritmie, palpitazioni, tachicardia, ipertensione, sudorazione, vertigini, insonnia, disturbi gastrointestinali e nausea, disturbi psichiatrici e del sistema nervoso

autonomo) (Greenway 2001; Shekelle et al., 2003; Samenuk et al., 2002). Nel 1998, negli Stati Uniti sono stati segnalati più di 800 casi di effetti collaterali, rappresentati da psicosi, attacchi cardiaci e ictus (Lee et al., 2000). Sempre nel 1998 sono giunte alla FDA circa 2000 segnalazioni di eventi avversi manifestatisi dopo assunzione di integratori a base di *Ephedra sinica*. Tra le segnalazioni riportate vi erano tra l'altro: 3 casi di decesso, 20 casi di attacco cardiaco, 24 casi di ictus, 465 episodi di dolore toracico e 966 casi di disturbi del ritmo cardiaco. Sono stati riportati anche 46 casi di sindromi psichiatriche che hanno richiesto ospedalizzazione e 82 casi in cui è risultato necessario un intervento medico d'urgenza.

L'efedrina può inoltre interagire con numerosi farmaci, tra cui:

- inibitori delle monoamminoossidasi (MAO), causando un incremento dei livelli di noradrenalina con conseguente aumento del tono simpatico (U.S. House of Representatives, 2002; Blumenthal et al., 1998).
- farmaci antipertensivi, riducendone l'efficacia farmacologica (Zahn et al., 1999)
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), favorendo l'insorgenza di lesioni a carico della mucosa gastrica (Cho et al., 2002).
- Corticosteroidi, incrementandone il metabolismo e riducendone, quindi, i livelli plasmatici (Brooks et al., 1977).

Un maggiore rischio di eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione, tachicardia o aritmie cardiache) è stato osservato dopo somministrazione concomitante di efedrina e dei seguenti farmaci:

- Digossina (Blumenthal et al., 1998),
- Ciclopropano (Product Information: Ephedrine sulfate injection USP. Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997)
- Fenilpropanolamina (Onuigbo e Alikhan, 1998),

La reserpina, causando deplezione di noradrenalina, può ridurre l'efficacia

dell'efedrina (Hansten e Horn, 1990). La teofillina può causare una maggiore incidenza degli effetti avversi centrali e gastrointestinali (irrequietezza, insonnia e nausea) che si manifestano in seguito alla somministrazione di efedrina (Bierman et al., 1975). Infine va presa in considerazione l'associazione tra efedrina e caffeina; quest'ultima, infatti, può potenziare gli effetti simpaticomimetici dell'efedrina e causare tachicardia, ipertensione, ictus e aritmie cardiache (Haller e Benowitz, 2000).

A causa dell'elevata insorgenza di eventi avversi che coinvolgono il sistema nervoso, gastrointestinale, cardiovascolare, in Italia il Ministero della Salute ha inserito la pianta erbacea e gli steli dell'*Ephedra sinica* nell'elenco degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari (www.salute.gov.it). Negli Stati Uniti l'FDA ha vietato l'uso di efedra ed efedrina come additivi alimentari (Food and Drug Administration, 2004) negli integratori di salute, ma non come farmaco antiobesità, raccomandando però che i benefici del trattamento superino i potenziali effetti collaterali (Go et al., 2014).

7.1 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE A INTEGRATORI ALIMENTARI PER PERDERE PESO IN ITALIA

Da un'indagine eseguita sulle segnalazioni spontanee di ADRs a prodotti di origine naturale usati per la perdita di peso, emerge che, nel periodo compreso tra aprile 2002 e giugno 2010, sono pervenute all'ISS 379 segnalazioni: 46 riguardavano questa categoria di prodotti (il 12,1% del totale), risultando tra le più frequenti. L'85% dei report riguardava donne. Le reazioni erano prevalentemente a carico dell'apparato cardiovascolare (26%), della cute (17%), dell'apparato digerente (17%), del sistema nervoso centrale (17%), del fegato (13%) e di altri organi (9%) tra cui reni, tiroide e pancreas. Circa la metà delle reazioni (48%) è

stata classificata come seria, avendo spesso causato l'ospedalizzazione del paziente; due pazienti si sono trovati in pericolo di vita; per un paziente, invece, l'evento è stato fatale. È interessante sottolineare che la maggior parte dei prodotti (78%) associati alle sospette ADRs conteneva un alto numero di componenti (oltre 9). In più della metà delle segnalazioni (52%) veniva riportato l'uso di altri preparati naturali e/o terapie farmacologiche convenzionali (fluoxetina, metformina e levotiroxina) e nel 22% dei casi veniva registrata la presenza di condizioni patologiche concomitanti. Le erbe medicinali maggiormente presenti, da sole o in associazione, erano *Citrus* spp. (28%), *Fucus* spp. (20%), tè verde (15%), *Garcinia cambogia* (11%), e *Hoodia* spp. (9%), prodotti usati sia come integratori che come preparazioni galeniche (Vitalone et al., 2011).

Di particolare rilevanza sono state le reazioni che hanno coinvolto il sistema cardiovascolare. Tra le segnalazioni più gravi pervenute, è da menzionare un evento cardiaco manifestatosi con torsione di punta, tachicardia, e QT lungo in una paziente di 61 anni che aveva assunto due prodotti galenici contenenti 15 componenti tra cui ma-huang (efedra), fluoxetina, lassativi antrachinonici, piante ad attività diuretica e passiflora per una cura dimagrante. La reazione ha condotto a ricovero ospedaliero e la paziente è stata in pericolo di vita. Sulla fluoxetina c'è sufficiente letteratura per la torsione di punta, ma il dosaggio presente nel prodotto era basso (Roe et al., 2003). Invece, il dosaggio dell'efedra presente in questo prodotto era esageratamente alto. Quindi questa paziente ha assunto una pericolosa associazione di sostanze vegetali e non, tra le quali quella che può più probabilmente essere la causa dell'aritmia è l'efedra. Questo caso pone l'accento sulle preparazioni galeniche, che vengono frequentemente associate alle diete dimagranti e che possono causare serissimi danni (Menniti-Ippolito et al., 2005). Un'altra segnalazione riguarda una paziente di 53 anni in terapia con tiroxina che ha presentato un episodio di tachicardia ed ipertensione in seguito alla contemporanea assunzione di un prodotto erboristico a base di *Citrus aurantium*.

Questo estratto è presente in numerosi integratori notificati, e per questo possiamo aspettarci ulteriori casi di eventi avversi. A tal proposito esiste già una nota ministeriale secondo cui l'assunzione di *Citrus aurantium* deve essere fatta sotto il controllo medico in caso di ipertensione arteriosa e cardiopatia. La dose massima giornaliera di sinefrina è di 30 mg (www.salute.gov).

Sono note in letteratura eventi cardiovascolari quali ipertensione, tachicardia e fibrillazione ventricolare, associati al consumo di *Citrus aurantium* (scorza immatura), guaranà (*Paullinia cupana*, semi) o Ma huang (parte aerea), piante che contengono diversi alcaloidi (sinefrina, caffeina ed efedrina, rispettivamente) in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico, aumentando il rischio di aritmie, fibrillazione ventricolare, ictus e infarto del miocardio (Holmes e Tavee, 2008).

Sono pervenute due segnalazioni di riduzione di efficacia della terapia anticoagulante con acenocumarolo, in due donne di 45 e 62 anni; entrambe hanno registrato una diminuzione dell'attività dell'anticoagulante. Sebbene non sia possibile un'interpretazione univoca dell'evento avverso, le reazioni in pazienti in terapia con farmaci ad attività anticoagulante e/o antiaggregante piastrinica sono state spesso determinate da interazioni con i prodotti vegetali (Tachjian et al., 2010; Ulbricht et al., 2008). In particolare alcune piante medicinali contenute nei prodotti sospetti, come tarassaco (*Taraxacum officinale*), ortica (*Urtica dioica*) o papaya (*Carica papaya*) sono note per indurre diverse isoforme degli enzimi CYP450, alterando il metabolismo degli anticoagulanti orali. Pertanto non può essere esclusa la possibilità di un'interazione di tipo farmacocinetico (Ulbricht et al., 2008).

Nello studio sono state riportate otto reazioni dermatologiche, di cui una, la più importante, coinvolgeva un prodotto a base di numerosi componenti naturali, tra cui il *Ginkgo biloba*. Il ginkgo compare in numerosi preparati naturali come co-adiuvante nella perdita di peso grazie alle sue capacità antiossidanti e favorenti la microcircolazione tissutale. L'assunzione per tre giorni di tre capsule/die di

questo prodotto ha causato ad una donna di 32 anni una dermatite eritematosa localizzata sul collo. Dato il dechallenge positivo e la presenza nel ginkgo di allergeni spesso associati a reazioni dermatologiche, quali gli acidi ginkgolici (Koch et al., 2000; Jacobsson et al., 2009; Chiu et al., 2002), la causalità è stata definita “probabile”. Non si esclude comunque un’interazione con farmaci (la donna era in terapia ormonale da tre anni).

Nel database sono stati riscontrati, inoltre, sei casi di epatite. In uno di questi, è stato segnalato un decesso a seguito di una grave insufficienza epatica. La paziente, una donna di 45 anni, asmatica e in terapia farmacologica da cinque anni con montelukast, aveva assunto due diversi integratori alimentari per la perdita del peso contenenti, tra i vari ingredienti, *Garcinia cambogia* e *Citrus aurantium*. Dopo sette giorni dall’inizio del trattamento fitoterapico ha subito un ricovero ospedaliero per ittero (Actis et al., 2007). In letteratura sono noti gli effetti inibitori sul CYP450 da parte sia del farmaco montelukast che del *Citrus aurantium*, che possono incrementare gli effetti di eventuali xenobiotici co-assunti (Walsky et al., 2005; Saito et al., 2005). Inoltre, il consumo di prodotti contenenti *Garcinia cambogia* dovrebbe essere evitato, soprattutto se associato a farmaci potenzialmente epatotossici.

È stata registrata un’unica segnalazione di lesione esofagea, a seguito dell’assunzione da parte di una paziente di 22 anni con diagnosi di anello di Schatzki di una preparazione a base di chitosano, inulina e altri ingredienti. A seguito dell’ostruzione causata dal preparato, la paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico.

Un prodotto frequentemente riscontrato nelle segnalazioni è il *Fucus* spp., un’alga contenente una notevole quantità di iodio, in grado di indurre sindromi cardiovascolari e ipertiroidiche (Eliason, 1998; Müssig et al., 2006). Un caso di ipertiroidismo, accompagnato da tachicardia, a seguito di ingestione di tavolette a base di *Fucus* è stato giudicato come “probabile”, dato il dechallenge positivo e

l'assenza di morbosità o di terapie farmacologiche preesistenti.

Infine, il 50% degli eventi avversi analizzati, riguardanti il sistema nervoso centrale (3 casi), erano legati al consumo di differenti prodotti naturali preparati con lo stesso prodotto (il *Coleus forskohlii*), coincidenza, questa, che ha spinto le Autorità sanitarie a investigare sulla qualità del prodotto (Restani et al., 2006). Le analisi di laboratorio hanno rilevato che tutti i campioni, provenienti da un Paese asiatico, appartenevano allo stesso lotto e conteneva alcaloidi tropanici, responsabili quindi della sintomatologia anticolinergica (Restani et al., 2006; Menniti-Ippolito et al., 2008). L'episodio sottolinea ancora una volta l'importanza del controllo di qualità, soprattutto nel caso di piante importate, al fine di rilevare contaminazioni, adulterazioni e sofisticazioni. A tal proposito, studi recenti hanno dimostrato la presenza di sostanze sintetiche, dunque adulteranti, nelle formulazioni dei prodotti naturali dimagranti provenienti da tutto il mondo, in particolare dai Paesi dell'Estremo Oriente o del Sudamerica (Correia, 2008; Almeida et al., 2000; Sombra et al., 2005; Kesting et al., 2010; Kanan et al., 2009; Mueller et al., 2009). È stato, ad esempio, rilevato che circa il 50% dei prodotti "naturali" commercializzati in Brasile (per i quali erano state segnalate dai consumatori problematiche quali cefalea, insonnia, nausea, precordialgia, palpitazioni e astenia), in realtà contenevano illegalmente farmaci di sintesi soprattutto ad effetto stimolante/anoressizzante (fenfluramina, fenilpropanolamina, fenproporex, sibutramina), ma anche antidepressivo/ansiolitico (fluoxetina, clordiazepossido) o diuretico (spironolattone, furosemide, idroclorotiazide) (de Carvalho et al., 2011).

CONCLUSIONI

La diffusione sempre più ampia dell'uso di prodotti naturali, per la maggior parte rappresentati da piante medicinali, impone serie riflessioni in merito.

La tendenza generale dell'utenza è, infatti, improntata ad una scarsa consapevolezza dei rischi che si possono correre assumendo tali prodotti, soprattutto se co-assunti con farmaci di sintesi.

L'utilizzo del prodotto naturale avviene spesso in regime di automedicazione, nell'errata convinzione che "naturale" sia sinonimo di "sicuro", senza peraltro evidenze cliniche di efficacia e tollerabilità paragonabili a quelle disponibili per i farmaci.

Di qui la necessità di un attento monitoraggio rispondente all'obiettivo di:

- individuare nuove ADRs da fitoterapici, non escluse quelle rare, che potrebbero passare inosservate in ragione della loro scarsa specificità;
- individuare le ADRs che possono manifestarsi in occasione di associazioni fitoterapico-farmaco convenzionale;
- migliorare le informazioni su ADRs già note.

Tra le finalità principali del sistema di sorveglianza delle ADRs da fitoterapici, inoltre, è prioritaria l'educazione dell'utenza ad un migliore uso dei prodotti in questione e la sensibilizzazione degli operatori sanitari circa l'utilizzo delle piante medicinali da parte dei loro pazienti ed un loro maggiore coinvolgimento nella segnalazione spontanea degli eventi avversi. Tale sinergia di azioni potrebbe consentire di distinguere la reale tossicità del fitoterapico, dovuta alla specifica attività farmaco-tossicologica del prodotto, da quella provocata da interazioni di tali prodotti con i farmaci convenzionali, o dalla scarsa qualità della materia prima impiegata, e, soprattutto, renderebbe possibile una più corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

A tal proposito l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha emanato delle

“linee-guida sul monitoraggio della sicurezza per i sistemi di farmacovigilanza delle piante medicinali” che hanno l’obiettivo di affiancare al problema della valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci anche quello che riguarda il profilo di sicurezza dei prodotti a base di piante medicinali (World Health Organization, 2004).

L’atteggiamento collaborativo sarà sicuramente il punto di forza nell’azione di contrasto e riduzione dei rischi per la salute pubblica.

BIBLIOGRAFIA

Abdel-Salam O.M., Baiuomy A.R., El-batran S., Arbid M.S., 2004. *Evaluation of the antiinflammatory, anti-nociceptive and gastric effects of Ginkgo biloba in the rat*. Pharmacol Res; 49:133-42

Abt A.B., Oh J.Y., Huntington R.A., Burkhart K.K., 1995. *Chinese herbal medicine induced acute renal failure*. Arch Intern Med; 155(2):211-12

Actis G.C., Bugianesi E., Ottobrelli A., Rizzetto M., 2007. *Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast*. Dig Liver Dis; 39(10):953-955

Adelmann D., Wetzel L., Pramhas S., Kazek-Langenecker S., Scharbert G., 2013. *Chronic garlic supplement intake does not potentiate the platelet inhibitory effect of diclofenac*. Hamostaseologie; 33:A83-4

Adesanwo J.K., Raji Y., Olaleye S.B., Onasanwo S.A. , Fadare O.O. , Ige O.O., Odusanya O.O., 2007. *Antiulcer activity of methanolic extract of Bryophyllum pinnatum in rats*. J Biol Sci; 7:409-12

Al-Harbi M.M., Qureshi S., Raza M., Ahmed M.M., Afzal M., Shah A.H., 1997. *Gastric antiulcer and cytoprotective effect of Commiphora molmol in rats*. J Ethnopharmacol; 55(2):141-50

Allison D.B., Fontaine K.R., Heshka S., Mentore J.L., Heymsfield S.B., 2001. *Alternative treatments for weight loss: a critical review*. Crit Rev Food Sci Nutr; 41(1):1-28

Almeida A.E., Ribeiro M.L., Polese L., 2000. *Determination of amfepramone hydrochloride, femproporex, and diazepam in so-called “natural” capsules used in the treatment of obesity*. J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.; 23(7):1109-1118

Andersen F.A., 2007. *Final report on the safety assessment of glycyrrhetinic acid, potassium glycyrrhetinate, disodium succinoyl glycyrrhetinate, glyceryl glycyrrhetinate, glycyrrhetinyl stearate, stearyl glycyrrhetinate, glycyrrhizic acid, ammonium glycyrrhizate, dipotassium glycyrrhizate, disodium glycyrrhizate,*

trisodium glycyrrhizate, methyl glycyrrhizate, and potassium glycyrrhizinate. Int J Toxicol; 26(Suppl2):79-112

Anderson R.A., Bryden N.A., Polansky N.N., 1997. *Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats*. J Am Coll Nutr; 16(3):273-9

Ashkavand Z., Malekinejad H., Amniattalab A., Rezaei-Golmisheh A., Vishwanath B.S., 2012. *Silymarin potentiates the anti-inflammatory effects of Celecoxib on chemically induced osteoarthritis in rats*. Phytomedicine; 19(13):1200-5

Bal Dit S.C., Caplain H., Drouet L., 2003. *No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study*. Clin Lab Haematol; 25(4):251-3

Baravalia Y., Vaghasiya Y., Chanda S., 2011. *Hepatoprotective effect of Woodfordia fruticosa Kurz flowers on diclofenac sodium induced liver toxicity in rats*. Asian Pac J Trop Dis; 4(5):342-6

Barkin R.L., Buvanendran A., 2004. *Focus on the COX-1 and COX-2 agents: renal events of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs-NSAIDs*. Am J Ther; 11(2):124-9

Barone G.W., Gurley B.J., Ketel B.L., Abul-Ezz S.R., 2001. *Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients*. Transplantation; 71(2):239-241

Bauer U., 1994. *Advances in Ginkgo biloba Extract Research*. F. Clostre, F.V. De Feudi (Eds), Elsevier, Amsterdam 3:121

Bebbington A., Kulkarni R., Roberts P., 2005. *Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication*. J Arthroplasty; 20(1):125-6

Bell E.C., Ravis W.R., Lloyd K.B., Stokes T.J., 2007. *Effects of St. John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics*. Ann Pharmacother; 41:229-34

Benjamin J., Muir T., Briggs K., Pentland B., 2001. *A case of cerebral haemorrhage-can Ginkgo biloba be implicated?* Postgrad Med J; 77(904):112-3

- Bent S., Goldberg H., Padula A., Avins A.L., 2005. *Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature*. J. Gen. Intern. Med.; 20(7):657-661
- Bierman C.W., Pierson W.E., Shapiro G.G., 1975. *Exercise-induced asthma: pharmacological assessment of single drugs and drug combinations*. JAMA; 234(3):295-298
- Blumenthal M., Busse W.R., Goldberg A., Hall T., Riggins C.W., Rister R.S., Eds. Klein S., Rister R.S., 1998. *The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council
- Bone K.M., 2008. *Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence?* Molecular Nutrition and Food Research; 52(7):764-771
- Booth S.L., Sadowski J.A., Weihrauch J.L., Ferland G., 1993. *Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods: a provisional table*. Journal of Food Composition and Analysis; 6(2):109-120
- Boralle N., Braquet P., Gottlieb O.R., 1988. *Ginkgo biloba: a review of its chemical composition*. In: *Ginkgolides - Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*. P. Braquet (Ed.), J. R. Prous Science Publishers, Barcelona, 1:9-25
- Bordia A., 1978. *Effect of garlic on human platelet aggregation in vitro*. Atherosclerosis; 30(4):355-60
- Braquet P., Hosford D., 1991. *Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents*. J Ethnopharmacol; 32(1-3):135-9
- Brazier N.C., Levine M.A., 2003. *Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals*. Am J Therapeutics; 10(3):163-169
- Brooks S.M., Sholiton L.J., Werk E.E., Altenau P., 1977. *The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma*. J Clin Pharmacol.; 17(5-6):308-318

- Buckley M.S., Goff A.D., Knapp W.E., 2004. *Fish oil interaction with warfarin*. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(1):50-53
- Capasso F., Borrelli F., Castaldo S., Grandolini G., 2006. *Fitofarmacovigilanza. Vigilanza sulla sicurezza dei prodotti fitoterapici*. Springer-Vergal (Italia)
- Cerulli J., Grabe D.W. Gauthier I., Malone M., McGoldrick M.D., 1998. *Chromium Picolinate Toxicity*. *Ann Pharmacother*; 32(4):428-431
- Chan T.Y., 2001. *Interaction between warfarin and danshen (Salvia miltiorrhiza)*. *Ann Pharmacother*.; 35:501-4
- Charoo N.A., Shamsheer A.A., Kohli K., Pillai K., Rahman Z., 2008. *Improvement in bioavailability of transdermally applied flurbiprofen using tulsi (Ocimum sanctum) and turpentine oil*. *Colloids Surf B Biointerfaces*; 65(2):300-7
- Chatterjee A., Chatterjee S., Biswas A., Bhattacharya S., Chattopadhyay S., Bandyopadhyay S.K., 2012. *Gallic acid enriched fraction of Phyllanthus emblica potentiates indomethacin-induced gastric ulcer healing via e-nos-dependent pathway*. *Evid Based Complement Alternat Med*; 2012:487380
- Chavez M.L., Jordan M.A., Chavez P.I., 2006. *Evidence-based drug-herbal interactions*. *Life sciences* (78):2146-2157
- Chen D.K., Zhang H.Q., Zhang J.H., 2008. *Intervening effect of naoxintong on antiplatelet treatment with aspirin*. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*; 28:843-6
- Cheng T.O., 2007. *Green tea may inhibit warfarin*. *International Journal of Cardiology*; 115(2):236
- Chiu A.E., Lane A.T., Kimball A.B., 2002. *Diffuse morbilliform eruption after consumption of ginkgo biloba supplement*. *J Am Acad Dermatol*; 46(1):145-146
- Cho S., Hong T., Jin G.B., Yoshino G., Miura M., Aikawa Y., Yasuno F., Cyong J.C., 2002. *The combination therapy of ephedra herb and loxoprofen caused gastric lesions in mice*. *Am J Chin Med.*; 30(4):571-577
- Chrubasik S., Enderlein W., Bauer R., Grabner W., 1997. *Evidence for antirheumatic effectiveness of stewed Herbal Urticae dioicae in acute arthritis: a pilot study*. *Phytomedicine*; 4(2):105-8

Chung K.F., Mccusker M., Page C.P., Dent G., Guinot P., Barnes P.J., 1987. *Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man.* The Lancet; 1(8527):248-251

Chyka P.A., 2000. *Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo or ginseng: nature of the evidence.* Ann Pharmacother; 34:1478-1482

Correia D., 2008. *Voltammetric determination of benzodiazepines and diethylpropion as adulterants in phytotherapeutic formulations.* Master Thesis, Universidade Federal de Santa Maria, Brazil

Cruz L., Castañeda-Hernández G., Navarrete A., 1999. *Ingestion of chilli pepper (Capsicum annuum) reduces salicylate bioavailability after oral aspirin administration in the rat.* Can J Physiol Pharmacol; 77(6):441-6

Curtis-Prior P., Vere D., Fray P., 1999. *Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function.* J Pharm Pharmacol.; 51(5):535-541.

Darbar S., Bose A., Bhaumik U.K., Roy B., Chatterjee N., Pal T.K., 2009. *Antioxidant and hepatoprotective effect of Andrographis paniculata leaf extract on diclofenac induced hepatotoxicity in rats.* Pharmacologyonline; 2:95-108

Das S., Das S., Das M.K., Basu S.P., 2009. *Evaluation of anti-inflammatory effect of Calotropis gigantea and Tridax procumbens on Wistar albino rats.* J Pharm Sci Res; 1(4):123-6

Das S., Deka S., Gohain K., 2008. *A preclinical study on the gastric ulcer protective activity of the world's hottest chilli, Capsicum frutescens.* J Clin Diagn Res; 2:1024-7

De Carvalho L.M., Martini M., Moreira A.P.L., de Lima A.P.S., Correia D., Falcao T., Garcia S.C., de Bairros A.V., do Nascimento P.C., Bohrer D., 2011. *Presence of synthetic pharmaceuticals as adulterants in slimming phytotherapeutic formulations and their analytical determination.* Forensic Science International; 204(1-3):6-12

De Feudis F.V., 1991. *Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological activities and Clinical applications,* Elsevier, Amsterdam, 187

- Deciga-Campos M., Cortes A., Pellicer F., Díaz-Reval I., González-Trujano M.E., 2014. *Isobolographic analysis of the antinociceptive interaction between ursolic acid and diclofenac or tramadol in mice*. *Planta Med*; 80(2-3):139-45
- Dehpour A.R., Zolfaghari M.E., Samadian T., Kobarfard F., Faizi M., Assari M., 1995. *Antiulcer activities of liquorice and its derivatives in experimental gastric lesion induced by ibuprofen in rats*. *Int J Pharm*; 119:133-8
- DeLoughery T.G., Kaye J.A., Morris C.D., Oken B., Zitzelberger T.A., 2002. *Ginkgo biloba does not affect platelet function in elderly patients*. *Blood*; 11 abstract 3809
- Destro M.W.B., Speranzini M.B., Filho C.C., Destro T., Destro C., 2005. *Bilateral haematoma after rhytidoplasty and blepharoplasty following chronic use of Ginkgo biloba*. *Br. J. Plast. Surg.*; 58:100-101
- Dietz B., Bolton J.L., 2007. *Botanical dietary supplements gone bad*. *Chem Res Toxicol*; 20(4):586-590
- Dovrtelova G., Sabova M., Jurica J., Zendulka O., Sulcova A., 2014. *Crocin increases metabolic activity of CYP2C6*. *Drug Metab Rev*; 45:85
- Dürr D., Stieger B., Kullak-Ublick G.A., Rentsch K.M., Steinert H.C., Meier P.J., Fattinger K., 2000. *St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 68(6):598–604
- Eliason B.C., 1998. *Transient hyperthyroidism in a patient taking dietary supplements containing kelp*. *J Am Board Fam Pract*; 11(6):478-80
- EMA, 2010. *Assessment report on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng, folium*. European Medicine Agency
- Engelsen J., Nielsen J.D., Winther K., 2002. *Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover*. *Thrombosis and Haemostasis*; 87(6):1075-1076
- Etheridge A.S., Black S.R., Patel P.R., So J., Mathews J.M., 2007. *An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents*. *Planta Medica*; 73(8):731-741

Eurispes, 2010. Istituto di Studi Politici Economici e Sociali. *Rapporto Italia 2010. Scheda 55. Curarsi con le medicine non convenzionali*. p. 137

Fakeye T.O., Adegoke A.O., Omoyeni O.C., Famakinde A.A., 2007. *Effects of water extract of Hibiscus sabdariffa, Linn (Malvaceae) 'Roselle' on excretion of a diclofenac formulation*. *Phytother Res*; 21(1):96-8

Fang J.Y., Leu Y.L., Hwang T.L., Cheng H.C., 2004. *Essential oils from sweet basil (Ocimum basilicum) as novel enhancers to accelerate transdermal drug delivery*. *Biol Pharm Bull*; 27(11):1819-25

Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B., 2012. *An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb–Drug Interactions*. *Front Pharmacol.*; 3:69

Fessenden J.M., Wittenborn W., Clarke L., 2001. *Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy*. *Am Surg*; 67(1):33-35

Fetrow C.W., Avila J.R., 2004. *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 472-477

Field A.E., Coakley E.H., Must A., Spadano J.L., Laird N., Dietz W.H., Rimm E., Colditz G.A., 2001. *Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period*. *Arch Intern Med*; 161(13):1581-6

Firenzuoli F., 2008. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Tecniche nuove, Milano (Italia)

Firenzuoli F., Gori G., Di Simone L., Morsuillo M., 2006. *Erbe in internet: informazioni a rischio*. *Recenti progressi in medicina*; 97(4):189-192

Firenzuoli F., Menniti-Ippolito F., Delbò M., Pimpinella G., Santuccio C., Luppino M., Pagano I., 2005. *Farmacovigilanza news (newsletter)*; 12/13:1-16

Fong S.Y.K., Efferth T.H., Zuo Z., 2014. *Modulation of the pharmacokinetics, therapeutic and adverse effects of NSAIDs by Chinese herbal medicines*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 10(12):1711-39

Fong K.C., Kinnear P.E., 2003. *Retrobulbar haemorrhage associated with chronic ginkgo biloba ingestion*. *Postgraduate Medical Journal*; 79(935):531-532

Food and Drug Administration, 2004. *Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk*. Fed Regist.; 69(28):6787-854

Frank A., Unger M., 2006. *Analysis of frankincense from various Boswellia species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction*. Journal of Chromatography A; 1112(1-2):255-262

Fugh-Berman A., 2000. *Herb-drug interactions*. Lancet; 355(9198):134-8

Fugh-Berman A., Ernst E., 2001. *Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability*. Br J Clin Pharmacol.; 52(5):587–595

Gallo E., Vannacci A., 2011. *Anticoagulanti orali e integratori vegetali*. Focus Farmacovigilanza; 5:4-5

Garba M., Yakasai I.A., Bakare M.T., Munir H.Y., 2003. *Effect of Tamarindus indica. L on the bioavailability of ibuprofen in healthy human volunteers*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet; 28(3):179-84

Garcia F.P., Molina C., Sabin J.A., 2002. *Hemorragia cerebelosa espontànea asociada a la ingestión de Ginkgo biloba*. Med. Clin. (Barc); 119:596-599

Gardner C.D., Zehnder J.L., Rigby A.J., Nicholus J.R., Farquhar J.W., 2007. *Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial*. Blood Coagul Fibrinolysis; 18(8):787-93

Gaudineau C., Beckerman R., Welbourn S., Auclair K., 2004. *Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract*. Biochemical and Biophysical Research Communications; 318(4):1072-1078

Ge B., Zhang Z., Zuo Z., 2014. *Updates on the clinical evidenced Herb-warfarin interactions*. Evid Complement Alternat Med; 957362

Gilbert G.J., 1997. *Ginkgo biloba*. Neurology; 48(4):1137

Go R.E., Hwang K.A., Kim S.H., Lee M.Y., Kim C.W., Jeon S.Y., Kim Y.B., Choi K.C., 2014. *Effects of anti-obesity drugs, phentermine and mahuang, on the behavioral patterns in Sprague-Dawley rat model* Lab Anim Res.; 30(2):73-78

Gohil K.J., Patel J.A., 2007. *Herb-drug interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature*. Indian Journal of Pharmacology; 39(3):129-139

Gori L., Galluzzi P., Mascherini V., Gallo E., Lapi F., Menniti-Ippolito F., Raschetti R., Mugelli A., Vannacci A., Firenzuoli F., 2010. *Two Contemporary Cases of Hepatitis Associated with Teucrium Chamaedrys L. Decoction Use. Case Reports and Review of Literature*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 109:521-526

Greenblatt D.J., von Moltke L.L., 2005. *Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods*. Journal of Clinical Pharmacology; 45(2):127-132

Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Luo Y., Perloff E.S., Horan K.A., Bruce A., Reynolds R.C., Harmatz J.S., Avula B., Khan I.A., Goldman P., 2006. *Ginkgo biloba Does Not Alter Clearance of Flurbiprofen, a Cytochrome P450-2C9 Substrate*. J Clin Pharmacol; 46(2):214-21

Greenway F.L., 2001. *The safety and efficacy of pharmaceutical and herbal caffeine and ephedrine use as a weight loss agent*. Obes Rev; 2:199-211

Haller C.A., Benowitz N.L., 2000. *Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids*. N Engl J Med.; 343(25):1833-8

Hamza A.A., 2007. *Curcuma longa, Glycyrrhiza glabra and Moringa oleifera ameliorate diclofenac-induced hepatotoxicity in rats*. Am J Pharmacol Toxicol; 2(2):80-8

Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G., 1992. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Berlin: Springer

Hansten P.D., Horn J.R., 1990. *Drug Interaction and Updates*. Malvern, Pa: Lea & Febiger

Harder S., Thürmann P., 1996. *Clinically important drug interactions with anticoagulants: an update*. Clinical Pharmacokinetics; 30(6):416-444

Hasani-Ranjbar S., Nayeibi N., Larijani B., Abdollahi M., 2009. *A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity*. World J Gastroenterol; 15(25):3073-3085

- Hauser D., Gayowski T., Singh N., 2002. *Bleeding complications precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation*. Transpl Int; 15(7):377-379
- Hellum B.H., Nilsen O.G., 2008. *In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products*. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology; 102(5):466-475
- Ho B.E., Shen D.D., McCune J.S., Bui T., Risler L., Yang Z., Ho R.J., 2010. *Effects of garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes*. Sci Pharm; 78(3):473-81
- Ho S.C., Tai E.S., Eng P.H.K., Tan C.E., Fok A.C.K., 2001. *In the absence of dietary surveillance chitosan does not reduce plasma lipids or obesity in hypercholesterolaemic obese Asian subjects*. Singapore Med J; 42(1):6-10
- Hoffman T., 2001. *Ginkgo, Vioxx and excessive bleeding. Possible drug-herb interactions: Case Report*. Hawaii Med. J.; 60(11):290
- Holmes R.O., Tavee J., 2008. *Vasospasm and stroke attributable to ephedra-free xenadrine: case report*. Mil Med; 173(7):708-710
- Horton J.D., Bushwick B.M., 1999. *Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation*. American Family Physician.; 59(3):635-46
- Hoult J.R.S., Payá M., 1996. *Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential*. General Pharmacology; 27(4):713-722
- Isnard Bagnis C., Deray G., Baumelou A., Le Quintrec M., Vanherweghem J.L., 2004. *Herbs and the kidney*. Am J Kidney Dis; 44(1):1-11
- Izzo A.A., Di Carlo G., Borrelli F., Ernst E., 2005. *Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction*. International Journal of Cardiology; 98(1):1-14
- Izzo A.A., Ernst E., 2009. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. Drugs; 69(13):1777-1798
- Jacobsson I., Jönsson A.K., Gerdén B., Hägg S., 2009. *Spontaneously reported adverse reactions in association with complementary and alternative medicine substances in Sweden*. Pharmacoepidemiol Drug Saf; 18(11):1039-1047

- Jagtap A.G., Niphadkar P.V., Phadke A.S., 2011. *Protective effect of aqueous extract of bombax malabaricum dc on experimental models of inflammatory bowel disease in rats and mice*. Indian J Exp Biol; 49:343-51
- Jayasekera N., Moghal A., Kashif F., 2005. *Herbal medicines and postoperative haemorrhage*. Anaesthesia; 60:725-726
- Jeong H.U., Kong T.Y., Kwon S.S., Hong S.W., Yeon S.H., Choi J.H., Lee J.Y., Cho Y.Y., Lee H.S., 2013. *Effect of honokiol on cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes*. Molecules; 18(9):10681-93
- Jha V., Rathi M., 2008. *Natural medicines causing acute kidney injury*. Semin Nephrol; 28(4):416-28
- Ji H.Y., Kim S.Y., Kim D.K., Jeong J.H., Lee H.S., 2010. *Effects of eupatilin and jaceosidin on cytochrome P450 enzyme activities in human liver microsomes*. Molecules; 15(9):6466-75
- Jiang X., Williams K.M., Liauw W.S., Ammit A.J., Roufogalis B.D., Duke C.C., Day R.O., McLachlan A.J., 2005. *Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects*. British Journal of Clinical Pharmacology; 59(4):425-432
- Jinping Q., Peiling H., Yawei L., Abliz Z., 2003. *Effects of the aqueous extract from Salvia miltiorrhiza Bge on the pharmacokinetics of diazepam and on liver microsomal cytochrome P450 enzyme activity in rats*. J Pharm Pharmacol.; 55(8):1163-7
- Johne A., Brockmöller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I., 1999. *Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum)*. Clin Pharmacol Ther.; 66(4):338-45
- Josic D., Hoffer L., Buchacher A., 2003. *Preparation of vitamin K-dependent proteins, such as clotting factors II, VII, IX and X and clotting inhibitor Protein C*. Journal of Chromatography B; 790(1-2):183-197
- Jung K., Chin Y.W., Chung Y.H., Park Y.H., Yoo H., Min D.S., Lee B., Kim J., 2013. *Anti gastritis and wound healing effects of Momordicae Semen extract and its active component*. Immunopharmacol Immunotoxicol; 35(1):126-32

Kaminsky L.S., Zhang Z.Y., 1997. *Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacology and Therapeutics*; 73(1):67-74

Kanan S., Abu-Yousef I.A., Gunasekar C., Abdo N., Narasimhan S., 2009. *Detection and quantification of synthetic drugs in herbal slimming formula. Eur. J. Sci. Res.*; 34(3):348-357

Kato I., Vogelman J.H., Dilman V., Karkoszka J., Frenkel K., Durr N.P., Orentreich N., Toniolo P., 1998. *Effect of supplementation with chromium picolinate on antibody titers to 5-hydroxymethyl uracil. Eur J Epidemiol*; 14(6):621-6

Kenchiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S., 2002. *Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med*; 347(5):305-13

Kesting J.R., Huang J., Sorensen D., 2010. *Identification of adulterants in a Chinese herbal medicine by LC-HRMS and LC-MS-SPE/NMR and comparative in vivo study with standards in a hypertensive rat model. J. Pharm. Biomed. Anal.*; 51(3):705-711

Key T.J., Allen N.E., Spencer E.A., Travis R.C., 2002. *The effect of diet on risk of cancer. Lancet*; 360:861-8

Kim J.Y., Lee S.Y., Kim D.H., Kim B.R., Park R., Lee B.M., 2002. *Effects of flavonoids isolated from Scutellariae radix on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes. J Toxicol Environ Health A*; 65(5-6):373-81

Kim P., Jeong C.S., 2011. *Effects of Chenopodium album Linne on gastritis and gastric cancer cell growth. Biomol Ther*; 19(4):487-92

Kim S.J., Lee H.J., Kim B.S., Lee D., Lee S.J., Yoo S.H., Chang H.I., 2011. *Antiulcer activity of anthocyanins from Rubus coreanus via association with regulation of the activity of matrix metalloproteinase-2. J Agric Food Chem*; 59(21):11786-93

Kimura Y., Ito H., Hatano T., 2010. *Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. Biol Pharm Bull*; 33(12):1977-82

Kitagawa S., Nabekura T., Takahashi T., Nakamura Y., Sakamoto H., Tano H., Hirai M., Tsukahara G., 2005. *Structure–Activity Relationships of the Inhibitory*

Effects of Flavonoids on P-glycoprotein-mediated transport in KB-C2 cells. Biol Pharm Bull.; 28(12):2274-8

Koch E., Jaggy H., Chatterjee S.S., 2000. *Evidence for immunotoxic effects of crude Ginkgo biloba L. leaf extracts using the popliteal lymph node assay in the mouse.* Int J Immunopharmacol; 22(3):229-236

Kudolo, G.B., Dorsey, S., Blodgett, J., 2002. *Effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects.* Thrombosis Research; 8(2-3):151-160

Kumar V., Singh P.N., Bhattacharya S.K., 2001. *Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian Hypericum perforatum L.* Indian J Exp Biol; 39(4):339-43

Kwan T.H., Tong M.K., Leung K.T., Lai C.K., Poon W.T., Chan Y.W., Lo W.H., Au T.C., 2006. *Acute renal failure associated with prolonged intake of slimming pills containing anthraquinones.* Hong Kong Med J; 12(5):394-7

Lacroix I., Lapeyre-Mestre M., Bagheri H., Pathak A., Montastruc J.L., 2004. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care.* Fundam Clin Pharmacol; 18(2):201-6

Laitinen L., Takala E., Vuorela H., Vuorela P., Kaukonen A.M., Marvola M., 2007. *Anthranoid laxatives influence the absorption of poorly permeable drugs in human intestinal cell culture model (Caco-2).* Eur J Pharm Biopharm; 66(1):135-45

Lantz M.S., Buchalter E., Giambanco V., 1999. *St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly.* J Geriatr Psychiatry Neurol.; 12:7-10

Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N., Itil T.M., Freedman A.M., Schatzberg A.F., 1997. *A placebo controlled, double-blind, randomized trial on an extract of Ginkgo biloba for dementia.* JAMA.; 278(16):1327-1332

Lee A., Chui P.T., Aun C.S.T., Gin T., Lau A.S.C., 2004. *Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera.* Annals of Pharmacotherapy; 38(10):1651-1654

- Lee M.K., Cheng B.W., Che C.T., Hsieh D.P., 2000. *Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation*. Toxicol Sci; 56(2):424-430
- Lee S.K., Kim Y., Jin C., Lee S.H., Kang M.J., Jeong T.C., Jeong S.Y., Kim D.H., Yoo H.H., 2010. *Inhibitory effects of deoxypodophyllotoxin from Anthriscus sylvestris on human CYP2C9 and CYP3A4*. Planta Med; 76(7):701-4
- Liang A., Xue B., Wang J., Hao J., Yang H., Yi H., 1999. *A study on hemostatic and immunological actions of fresh and dry Dihuang*. Zhongguo zhong Yao Za Zhi; 24(11):663-6, 702
- Liao F., Li B., 1997. *Inhibition of shear-induced platelet aggregation by Chinese herbal medicines*. Clinical Hemorheology and Microcirculation; 17(4):315-318
- Liu J., Wang X., Cai Z., Lee F.S.C., 2008. *Effect of tanshinone IIA on the noncovalent interaction between warfarin and Human serum albumin studied by electrospray ionization mass spectrometry*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry; 19(10):1568-1575
- Luo X.Q., Gu Y.H., Wu Z.Y., 2007. *Comparison of the effect of eight kinds of volatile oil of Chinese material medica on percutaneous absorption of ibuprofen in vitro*. Zhong Yao Cai; 30(5):571-3
- MacVie O.P., Harney B.A., 2005. *Vitreous haemorrhage associated with Ginkgo biloba use in a patient with age related macular disease*. Br. J. Ophthalmol.; 89:1378-1379
- Magro L., Moretti U., 2014. *Gli obiettivi e i metodi della farmacovigilanza*. Dossier FaViFAD; 3:1-17
- Mahalakshmi R., Rajesh P., Ramesh N., Balasubramanian V., Rajesh Kannan V., 2010. *Hepatoprotective activity on vitex negundo linn. (verbenaceae) by using wistar albino rats in ibuprofen induced model*. Int J Pharmacol; 6:658-63
- Mani Senthil Kumar K.T., Puia Z., Samanta S.K., Barik R., Dutta A., Gorain B., Roy D.K., Adhikari D., Karmakar S., Sen T., 2012. *The gastroprotective role of Acanthus ilicifolius - a study to Unravel the underlying mechanism of anti-ulcer activity*. Sci Pharm; 80(3):701-17

- Markowitz J.S., DeVane C.L., Boulton D.W., Carson S.W., Nahas Z., Risch S.C., 2000. *Effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers*. Life Sci.; 66(9):PL133-9
- Martinez A.L., Gonzalez E., López-Muñoz F.J., 2013. *Analysis of the antinociceptive interaction between hesperidin and ketorolac by scanning surface of synergistic interaction*. Rev Mex Anesthesiol; 36:249-56
- Martinez A.L., Gonzalez-Trujano M.E., Chavez M., Pellicer F., Moreno J., López-Muñoz F.J., 2011. *Hesperidin produces antinociceptive response and synergistic interaction with ketorolac in an arthritic gout-type pain in rats*. Pharmacol Biochem Behav; 97(4):683-9
- Matthews M.K. Jr., 1998. *Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage*. Neurology; 50(6):1933
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Committee on Safety of Medications, 2003. *Possible interaction between warfarin and cranberry juice*. CurrProb Pharmacovigil; 29:8
- Meijermana I., Beijnen J.H., Schellensa J.H.M., 2006. *Herb-Drug Interactions in Oncology: Focus on Mechanisms of Induction*. The Oncologist; 11(7):742-752
- Meisel C., Johne A., Roots I., 2003. *Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen*. Atherosclerosis; 167(2):367
- Menniti-Ippolito F., Mazzanti G., Firenzuoli F., Bianchi A., Raschetti R., 2005. *Progetto pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari*. Ann Ist Super Sanità; 41(1):39-42
- Menniti-Ippolito F., Mazzanti G., Santuccio C., Moro P.A., Calapai G., Firenzuoli F., Valeri A., Raschetti R., 2008. *Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy*. Pharmacoepidemiol Drug Saf.;17(6):626-35
- Menniti-Ippolito F., Raschetti R., Firenzuoli F., Mazzanti G., Bianchi A., 2003. *Sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di piante officinali*. Bollettino d'informazione sui farmaci; 5-6:199-203
- Mester R., Toren P., Mizrachi I., Wolmer L., Karni N., Weizman A., 1995. *Caffeine withdrawal increases lithium blood levels*. Biol Psychiatry; 37:348-50
- Miller L.G., Freeman B., 2002. *Possible Subdural Hematoma Associated with*

Ginkgo biloba. Journal of herbal Pharmacotherapy; (2):57-63

Mitra S.K., Chakraborti A., Bhattacharya S.K., 1996. *Neuropharmacological studies on Panax ginseng*. Indian J Exp Biol; 34(1):41-7

Mittal N., Joshi R., Hota D., Chakrabarti A., 2009. *Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat*. Phytother Res; 23(4):507-12

Mohutsky M.A., Anderson G.D., Miller J.W., Elmer G.W., 2006. *Ginkgo biloba: evaluation of CYP2C9 drug interactions in vitro and in vivo*. Am J Ther; 13(1):24-31

Mohutsky M.A., Elmer G.W., 2000. *Inhibition of cytochrome P450 in vitro by the herbal product Ginkgo biloba*. Paper presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. Seattle, WA

Moore L.B., Goodwin B., Jones S.A., Wisely G.B., Serabjit-Singh C.J., Willson T.M., Collins J.L., Kliewer S.A., 2000. *St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A; 97(13):7500-2

Moschella C., Jaber B.L., 2001. *Interaction between cyclosporine and Hypericum perforatum (St. John's wort) after organ transplantation*. Am J Kidney Dis; 38(5):1105-7

Mueller D., Weinmann W., Hermanns-Clausen M., 2009. *Chinese slimming capsules containing sibutramine over the internet: a case series*. Dtsch. Arztebl. Int.; 106(13):218-222

Müssig K., Thamer C., Bares R., Lipp H.P., Häring H.U., Gallwitz B., 2006. *Iodine-Induced Thyrotoxicosis After Ingestion of Kelp-Containing Tea*. J Gen Intern Med; 21(6):C11-C14

Mustapha A., Yakasai I.A., Abdu Aguye I., 1996. *Effect of Tamarindus indica L. on the bioavailability of aspirin in healthy human volunteers*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet; 21(3):223-6

Nandal S., Dhir A., Kuhad A., Sharma S., Chopra K., 2009. *Curcumin potentiates the anti-inflammatory activity of cyclooxygenase inhibitors in the cotton pellet granuloma pouch model*. Methods Find Exp Clin Pharmacol; 31(2):89-93

National Toxicology Program, 2010. *NTP toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies)*. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser; 556:1-194

NCCAM, 2007. *Complementary and Alternative Medicine: What People 50 and Older Are Using and Discussing with Their Physicians*. AARP; 7

Nordstrom M., Melander A., Robertsson E., Steen B., 1987. *Influence of wheat bran and of a bulk-forming ispaghula cathartic on the bioavailability of digoxin in geriatric in-patients*. Drug Nutr Interact; 5:67-9

Nutescu E.A., Shapiro N.L., Ibrahim S., West P., 2006. *Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements*. Expert Opinion on Drug Safety; 5(3):433-451

Onuigbo M., Alikhan M., 1998. *Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy*. South Med J.; 91(12):1153-1155

Owens C., Baergen R., Puckett D., 2014. *Online Sources of Herbal Product Information*. The American Journal of Medicine; 127(2):109-115

Ozdemir Z., Ozbayer C., Kurt H., 2012. *The protective and antioxidant effect of hypericum perforatum on indomethacin-induced renal damage*. Cell Membr Free Radic Res; 4(1):82

Paeng C.H., Sprague M., Jackevicius C.A., 2007. *Interaction between warfarin and cranberry juice*. Clin Ther; 29:1730-5

Paoletti A., Gallo E., Benemei S., Vietri M., Lapi F., Volpi R., Menniti-Ippolito F., Gori L., Mugelli A., Firenzuoli F., Vannacci A., 2011. *Interactions between Natural Health Products and Oral Anticoagulants: Spontaneous Reports in the Italian Surveillance System of Natural Health Product*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; 2011:612150

Pawar A.T., Anap R.M., Ghodasara J.V., Kuchekar B.S., 2011. *Protective effect of hydroalcoholic root extract of Rubia cordifolia in indomethacin-induced enterocolitis in rats*. Indian J Pharm Sci; 73(2):250-3

Pinsornsak P., Niempoog S., 2012. *The efficacy of Curcuma Longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial*. J Med Assoc Thai; 95(Suppl 1):S51-8

- Pittler M.H., Abbot N.C., Harkness E.F., Ernst E., 1999. *Randomised, double blind trial of chitosan for body weight reduction*. Eur J Clin Nutr; 53(5):379-81
- Pittler M.H., Ernst E., 2001. *Guar gum for body weight reduction. Meta-analysis of randomized trials*. Am J Med; 110(9):724-30
- Pittler M.H., Ernst E., 2004. *Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review*. Am J Clin Nutr; 79(4):529-36
- Preusch P.C., Suttie J.W., 1984. *Lapachol inhibition of vitamin K epoxide reductase and vitamin K quinone reductase*. Archives of Biochemistry and Biophysics; 234(2):405-412
- Product Information: *Ephedrine sulfate injection USP*. Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997
- Qu S., Wang T., Zhang J., Sun X., Yu P., Kong L., Chong Y., Qiu X., Fu F., 2013. *Effects of the coadministration of Huatuo Zaizao pills and aspirin on hemorrheology and blood coagulation in rabbits*. Biomed Rep; 1(3):459-63
- Qiu F., Wang G., Zhang R., Sun J., Jiang J., Ma Y., 2010. *Effect of danshen extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol; 69(6):656-662
- Rahimi S., Teymouri Zadeh Z., Karimi Torshizi M.A., Omidbaigi R., Rokni H., 2011. *Effect of the three herbal extracts on growth performance, immune system, blood factors and intestinal selected bacterial population in broiler chickens*. Journal of Agricultural Science and Technology; 13(4):527-539
- Restani P., Marangon K., Colombo M.L., 2006. *Problemi di controllo qualità e sicurezza di integratori alimentari e preparazioni magistrali contenuti estratti di Coleus forskholii*. XIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia. Istituto Superiore di Sanità, ISTISAN, Roma, 59
- Reuters T., *MICROMEDEX® 1.0*. (Healthcare Series)
- Richter W.O., Jacob B.G., Schwandt P., 1999. *Interaction between fibre and lovastatin*. Lancet; 338:706
- Roby C.A., Anderson G.D., Kantor E., Dryer D.A., Burstein A.H., 2000. *St John's wort: effect on CYP3A4 activity*. Clin Pharmacol Ther. ;67:451-7

- Roe C.M., Odell K.W., Herderson R.R., 2003. *Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval*. J Clin Psychopharmacol; 23:197-200
- Rosado M.F., 2003. *Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product*. Cardiology; 99(2):111
- Rosenblatt M., Mindel J., 1997. *Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract*. New England Journal of Medicine; 336(15):1108
- Rowin J., Lewis S.L., 1996. *Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion*. Neurology; 46(6):1775-1776
- Rubenstein J.H., Laine L., 2004. *Systematic review: the hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Aliment Pharmacol Ther; 20(4):373-80
- Ruschitzka F., Meier P.J., Turina M., Lüscher T.F., Noll G., 2000. *Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort*. Lancet.; 355(9203):548-9
- Sah S.P., Mathela C.S., Chopra K., 2010. *Elucidation of possible mechanism of analgesic action of Valeriana Wallichii DC chemotype (patchouli alcohol) in experimental animal models*. Indian J Exp Biol; 48(3):289-93
- Sairam K., Rao C.V., Babu M.D., Kumar K.V., Agrawal V.K., K Goel R.K., 2002. *Antiulcerogenic effect of methanolic extract of Emblica officinalis: an experimental study*. J Ethnopharmacol; 82(1):1-9
- Saito M., Hirata-Koizumi M., Matsumoto M., Urano T., Hasegawa R., 2005. *Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies*. Drug Saf; 28(8):677-694
- Samenuk D., Link M.S., Homoud M.K., Contreras R., Theohardes T.C., Wang P.J., N. Estes N.A.M., 2002. *Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine*. Mayo Clinic Proceedings; 77(1):12-6
- Sax L., 1991. *Yohimbine does not affect fat distribution in men*. Int J Obes; 15(9):561-5
- Schelosky L., Raffauf C., Jendroska K., Poewe W., 1995. *Kava and dopamine antagonism*. J Neurol Neurosurg Psych; 58:639–640

Schiller R.N., Barrager E., Schauss A.G., Nichols E.J., 2001. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of a rapidly soluble chitosan dietary supplement on weight loss and body composition in overweight and mildly obese individuals.* J Am Nutraceut Assn; 4:42-9

Schneider C., Bord C., Misse P., Arnaud B., Schmitt-Bernard D.F., 2002. *Hyphéma spontané provoqué par l'extrait de Ginkgo biloba.* Fr. Ophtalmol.; 25:731-732

Shekelle P.G., Hardy M.L., Morton S.C., Maglione M., Mojica W.A., Suttorp M.J., Rhodes S.L., Jungvig L., Gagne J., 2003. *Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance.* JAMA; 289:1537-45

Shi C.-S., Huang H.-C., Wu H.-L., Kuo C.-H., Chang B.-I., Shiao M.-S., Shi G.-Y., 2007. *Salvianolic acid B modulates hemostasis properties of human umbilical vein endothelial cells.* Thrombosis Research; 119(6):769-775

Siemoneit U., Hofmann B., Kather N., Lamkemeyer T., Madlung J., Franke L., Schneider G., Jauch J., Poeckel D., Werz O., 2008. *Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids,* Biochemical Pharmacology; 75(2):503-513

Singh S., 1999. *Evaluation of gastric anti-ulcer activity of fixed oil of Ocimum basilicum Linn. and its possible mechanism of action.* Indian J Exp Biol; 37(3):253-7

Smith P.F., MacLennan K., Darlington C.L., 1996. *The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF).* J. Ethnopharmacol.; 50(3):131-139

Sombra L.L., Gómez M.R., Olsina R., Martínez L.D., Silva M.F., 2005. *Comparative study between capillary electrophoresis and high performance liquid chromatography in 'guarana' based phytopharmaceuticals.* J. Pharm. Biomed. Anal.; 36(5):989-994

Songkro S., Wungsintaweekul J., Chartwaingam S., 2008. *Investigation of enhancing activity and skin irritation of Zingiber officinale, Zingiber cassumunar and Curcuma zedoaria.* J Drug Deliv Sci Tech; 18(3):169-79

Spignoli G., Mercati V., Boncompagni E., 1999. *Guida bibliografica ai più noti fitoterapici.* Aboca; 145-163

- Stafford D.W., 2005. *The vitamin K cycle*. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 3(8):1873-1878
- Stearns D.M., Wise J.P., Patierno S.R., Wetterhahn K.E., 1995. *Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells*. FASEB J; 9(15):1643-8
- Su S.L., Cui W.X., Duan J.A., Shang E.X., Qian D.W., Tang Y.P.J., 2013. *Effect of Shaofu Zhuyu Decoction on in vivo pharmacokinetics and metabolites of Ibuprofen in rats*. Chin Tradit Herb Drugs; 44(3):315-22
- Sugiyama T., Sninozuka K., Sano A., Yamada S., Endoh K., Yamada K., Umegaki K., 2004. *Effects of various Ginkgo biloba extracts and proanthocyanidin on hepatic cytochrome P450 activity in rats*. Food and Chemical Toxicology; 42(6):953-957
- Sukandar E.Y., Fidrianny I., Adiwibowo L.F., 2011. *Efficacy of ethanol extract of Anredera cordifolia (Ten) steenis leaves on improving kidney failure in rats*. Int J Pharmacol; 7(8):850-5
- Sun S., Hao H., Gong P., Tang Z., Li F., Chen X., Shi H., Wang G., 2011. *Protocatechualdehyde synergizes with aspirin at the platelet cyclooxygenase-1 level*. Planta Med; 77(17):1898-904
- Suvarna R., Pirmohamed M., Henderson L., 2003. *Possible interaction between warfarin and cranberry juice*. BMJ; 327(7429):1454
- Tachjian A., Maria V., Jahangir A., 2010. *Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases*. J Am Coll Cardiol; 55(6):515-525
- Taki Y., Yokotani K., Yamada S., Shinozuka K., Kubota Y., Watanabe Y., Umegaki K., 2012. *Ginkgo biloba extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice* Phytomedicine; 19(2):177-182
- Tandon V.R., Gupta R.K., 2006. *Vitex negundo Linn (VN) leaf extract as an adjuvant therapy to standard anti-inflammatory drugs*. Indian J Med Res; 124:447-50

Taylor J.R., Wilt V.M., 1999. *Probable antagonism of warfarin by green tea*. Ann Pharmacother.; 33(4):426-8

Theoharides T.C., 1997. *Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from ma huang- containing drink*. J Clin Psychopharmacol; 17(5):437-9

Thirumal M., Srimanthula S., Kishore G., Vadivelan R., Anand Kumar A.V.S., 2013. *Analgesic, antipyretic effects of aqueous extract from, Clerodendrum inerme (L.) Gaertn. leaves in animal models*. Der Pharmacia

Tiong C., Liang W.L., Liu H.Y., Wang K.T., Chang C.C., Wang C.C., 2011. *Gastroprotective effects of Ping-Wei San on indomethacin-induced gastric ulcer*. J Food Drug Anal; 19(4):509-16

Tsai H.H., Lin H.W., Lu Y.H., Chen Y.L., Mahady G.B., 2013. *A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines*. PLoS One.; 8(5):e64255

U.S. House of Representatives, Committee on Government Reform, Minority Staff Report, “*Adverse Event Reports from Metabolife*”, 2002

Ulbricht C., Chao W., Costa D., Rusie-Seamon E., Weissner W., Woods J., 2008. *Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration*. Curr Drug Metab; 9(10):1063-1120

Vale S., 1998. *Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba*. Lancet; 352(9121):36

Velam V., Yalavarthi P.R., Sundaresan C.R., Vandana K., Dudala T.B., Kodavatikanti H., Vadlamudi H.C., 2013. *In vitro and in vivo assessment of piroxicam incorporated Aloe vera transgel*. Int J Pharm Investig; 3(4):212-16

Vamenta-Morris H., Dreisbach A., Shoemaker-Moyle M., Abdel-Rahman E.M., 2014. *Internet Claims on Dietary and Herbal Supplements in Advanced Nephropathy: Truth or Myth*. Am J Nephrol; 40:393-398

Vieira M.L.T., Huang S.M., 2012. *Botanical-drug interactions: a scientific perspective*. Planta Med.; 78(13):1400-15

Vitalone A., Menniti-Ippolito F., Moro P.A., Firenzuoli F., Raschetti R., Mazzanti G., 2011. *Suspected adverse reactions associated with herbal products used for*

weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health. Eur J Clin Pharmacol; 67(3):215-224

Volak L.P., Hanley M.J., Masse G., Hazarika S., Harmatz J.S., Badmaev V., Majeed M., Greenblatt D.J., Court M.H., 2013. *Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers.* Br J Clin Pharmacol; 75(2):450-62

Von Moltke L.L., Weemhoff J.L., Bedir E., Khan I.A., Harmatz J.S., Goldman P., Greenblatt D.J., 2004. *Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba.* Journal of Pharmacy and Pharmacology; 56(8):1039-1044

Wadelius M., Chen L.Y., Downes K., Ghorri J., Hunt S., Eriksson N., Wallerman O., Melhus H., Wadelius C., Bentley D., Deloukas P., 2005. *Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose.* Pharmacogenomics J.; 5(4):262-70

Walji R., Boon H., Barnes J., Welsh S., Austin Z., Baker G.R., 2011. *Reporting natural health product related adverse drug reactions: is it the pharmacist's responsibility?* Int J Pharm Pract.; 19(6):383-91

Walker B.R., Edwards C.R., 1994. *Licoirice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoids excess.* Endocrinol Metab Clin North Am.; 23:359-377

Walsky R.L., Obach R.S., Gaman E.A., Gleeson J.P., Proctor W.R., 2005. *Selective inhibition of human cytochrome P4502C8 by montelukast.* Drug Metab Dispos; 33(3):413-418

Wang Z., Hasegawa J., Wang X., Matsuda A., Tokuda T., Miura N., Watanabe T., 2011. *Protective effects of ginger against aspirin-induced gastric ulcers in rats.* Yonago Acta Med; 54(1):11-19

Wardrop D., Keeling D., 2008. *The story of the discovery of heparin and warfarin.* British Journal of Haematology; 141(6):757-63

Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C., Vauth C., Willich S.N., 2010. *Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis.* BMC Geriatr.; 10:14

Wittkowsky A.K., 2008. *Dietary supplements, herbs and oral anticoagulants: the*

nature of the evidence. Journal of Thrombosis and Thrombolysis; 25(1):72-7

Wolf H.R.D., 2006. *Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500mg daily?* Drugs R D; 7(3):163-72

World Health Organization, 2000. *St John's Wort (Hypericum perforatum): interactions with medicines.* World Health Organization

World Health Organization, 2004. *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems.* Ginevra

World Health Organization, 2007. *WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity—Conference Report.* Denmark, 1-36

Wuolijoki E., Hirvela T., Ylitalo P., 1999. *Decrease in serum LDL cholesterol with microcrystalline chitosan.* Methods Find Exp Clin Pharmacol; 21(5):357-61

Xiao X.Y., Wang Y.F., Xu R., 2012. *Stage-based treatment of integrative medicine on the quality of life in patients with gout.* Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi; 32(5):620-3

Yagmur E., Piatkowski A., Groger A., Pallua N., Gressner A.M., Kiefer P., 2005. *Bleeding complication under Ginkgo biloba medication.* Am. J. Hematol.; 79:343-345

Yao H.T., Chang Y.W., Uramaru N., Watanabe Y., Kitamura S., Kuo Y.H., Lii C.K., Yeh T.K., 2012. *Effects of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on hepatic drug-metabolizing enzymes and plasma tolbutamide concentration in rats.* J Ethnopharmacol; 142(1):121-8

Yin C.H., Bi D.P., Du M., 2010. *Effect of tongxinluo capsule on platelet aggregation function in patients with aspirin resistance.* Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi; 30(4):380-2

Yin O.Q., Tomlinson B., Waye M.M., Chow A.H., Chow M.S., 2004. *Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole.* Pharmacogenetics.; 14(12):841-50

Yoshida N., Koizumi M., Adachi I., Kawakami J., 2006. *Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by terpenoids contained in herbal medicines and natural products.* Food Chem Toxicol.; 44(12):2033-9

- Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE., 1997. *Chinese herbs and warfarin potentiation by Danshen. J Int Med*; 241:337–339
- Yue Q.Y., Bergquist C., Gerdén B., 2000. *Safety of St John's wort (Hypericum perforatum). Lancet.*; 355:576-7
- Yuen M.F., Tam S., Fung J., Wong D.K., Wong B.C., Lai C.L., 2006. *Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. Aliment Pharmacol Ther*; 24(8):1179-86
- Zahn K.A., Li R.L., Purssell R.A., 1999. *Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy."* J Emerg Med; 17(2):289-291
- Zhang L.C., Gao L.H., Hu J.H., Yan C.X., Zhu Q.G., 2006a. *Enhancing effect of essential oils from Ligusticum chuanxiong Hort. on the permeation of flurbiprofen through isolated rat skin. Pharmaceutical Care and Research*; 6(6):413-16
- Zhang L.C., Hu J.H., Li L., Gao L.H., Zhu Q.G., Li Z., Wang Z.Z., Su D.F., 2006b. *In vivo and in vitro evaluation of essential oils from Ligusticum chuanxiong Hort on the transdermal delivery of flurbiprofen in rabbits. Biol Pharm Bull*; 29(6):1217-22
- Zhang S.J., Xue Z.Y., 2012. *Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo biloba tablet on vascular cognitive impairment of none dementia. Asian Pac J Trop Med*; 5(8):661-4
- Zhou L., Wang S., Zhang Z., Lau B.S., Fung K.P., Leung P.C., Zuo Z., 2012. *Pharmacokinetic and pharmacodynamics interaction of Danshen-Gegen extract with warfarin and aspirin. J Ethnopharmacol*; 143(2):648-55
- Zhou S., Lim L.Y., Chowbay B., 2004. *Herbal modulation of P-glycoprotein. Drug Metab Rev.*; 36(1):57-104
- Zolfaghari M.E., Dehpour A.R., Amanlou M., Aghaghiri T., Azari N., Kobarfard F., 1996. *The protective effect of liquorice and its derivatives against gastric ulcer induced by piroxicam and mefenamic acid in rats. Pharm Pharmacol Commun*; 2(4):179-83

SITOGRAFIA

www.agenziafarmaco.gov.it

www.epicentro.iss.it

www.farmacovigilanza.org

www.iss.it

www.salute.gov

Ringraziamenti

Dedico il mio lavoro a Fabio, che con dolcezza e fermezza ha permesso il realizzarsi del mio sogno.

Un ringraziamento particolare alla Dott.ssa Testai, che con competenza e infinita disponibilità mi ha offerto supporto, non solo didattico.

Ringrazio inoltre la Prof.ssa Breschi, figura di rilievo nel mio percorso universitario, per l'opportunità offertami.

Un grazie alla mia famiglia, che ha saputo sostenermi soprattutto nei momenti di grande difficoltà, e ai miei amici, che mi hanno sempre incitato a “non mollare”.

A Fabio, sottovoce... grazie di tutto!